

DESCRIPCIÓN CLÍNICA, TERAPEÚTICA, RADIOLÓGICA Y DE LABORATORIO EN
UNA POBLACIÓN CON TUBERCULOSIS MENÍNGEA EN PEREIRA ENTRE ENERO DE
2012 Y DICIEMBRE DE 2018.

AUTOR:

Victor Jaime López Villegas

Md, Residente de Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira

PROYECTO DE GRADO

Para optar por el título de: Especialista en Medicina Interna

ASESORES:

Dr. John Alexander Álzate Piedrahita

Md, Especialista en Medicina Interna

Docente de Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira

Dr. Germán Alberto Moreno Gómez

Md, Magister en Epidemiología Clínica. PhD en Salud Pública

Docente de Epidemiología. Universidad Tecnológica de Pereira

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Especialización en Medicina Interna.

Pereira 2019.

Agradecimientos:

Agradezco a Dios por guiarme en mi camino y por permitirme concluir con mi objetivo.

A mi esposa por ser el apoyo incondicional en mi vida, con su amor y respaldo me ayuda
alcanzar mis objetivos.

A mis padres quienes a través de su amor, paciencia, buenos valores, ayudan a trazar mi
camino.

Y por supuesto la Universidad y a todos los profesores, por permitirme concluir con una
etapa de mi vida.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
4. OBJETIVOS.....	8
4.1. Objetivo general	8
4.2. Objetivos específicos:.....	8
5. MARCO TEÓRICO:.....	8
5.1. Conceptos:	8
5.2. Estado del arte:	11
6. METODOLOGÍA.....	20
6.1. Diseño:.....	20
6.2. Población:	20
6.3. Muestra:	20
6.4. Criterios de inclusión y exclusión:	20
6.5. Variables:	21
6.6. Plan de recolección de la información:.....	24
6.7. Plan de análisis:	24
7. MARCO BIOÉTICO	25
8. ASPECTOS LEGALES.....	25
9. MARCO AMBIENTAL	26
10. RESULTADOS	27
10.1. Características sociodemográficas	27
10.2. Características clínicas.....	29
10.3. Características de laboratorio	31
10.4. Características radiológicas.....	33
10.5. Diagnóstico y escala de gravedad	34
10.6. Características de la población VIH positiva.....	36
10.7. Características del tratamiento	38
10.8. Mortalidad y reingreso	39
11. DISCUSIÓN	44
12. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES	57
13. BIBLIOGRAFÍA	58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos para clasificación de tuberculosis definitiva, probable y posible.	10
Tabla 2. Índice de Thwaites.	11
Tabla 3. Prevalencia general de signos y síntomas, y por tiempo de evolución en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.	29
Tabla 4. Antecedentes médicos, hábitos nocivos y empleo de fármacos inmunosupresores en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.....	31
Tabla 5. Resultado de LCR en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.	33
Tabla 6. Hallazgos en la neuroimagen en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018	34
Tabla 7. Clasificación de la TBM desde el inicio de uso de GeneXpert MTB/RIF (año 2016) en una población con MTB en Pereira, 2012 - 2018.	35
Tabla 8. Características clínicas, demográficas, de laboratorio e imágenes por estado VIH en una población con TBM en Pereira, 2012 – 2018.....	37
Tabla 9. ADA y clasificación diagnóstica en pacientes VIH positivo y negativo en una población con MTB en Pereira, 2012 – 2018.	38
Tabla 10. Análisis bivariado con estado al egreso en una población con TBM en Pereira, 2012 – 2018.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos de tuberculosis meníngea por año en 2 hospitales de Pereira 2012 a 2018.....	27
Figura 2. Distribución según edad (años) y sexo de 82 pacientes con diagnóstico de TBM, en pereira, durante 2012- 2018.....	28
Figura 3. Alteraciones en hemoglobina, leucocitos, sodio y ALT en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.	32
Figura 4. Clasificación del diagnóstico según la definición uniforme de casos de meningitis tuberculosa para investigación clínica en una población con TBM en Pereira, 2012 -2018.	35
Figura 5. Gravedad según escala MRC en una población con TBM en Pereira, 2012 - 2018.	36
Figura 6. Escala de gravedad por MRC y tiempo de evolución de síntomas en una población con TBM en Pereira, 2012 - 2018.	36
Figura 7. Mortalidad por estadio de gravedad según la escala MRC en una población con TBM en Pereira, 2012 – 2018.	42
Figura 8. Análisis de supervivencia en pacientes con TBM e hidrocefalia en Pereira, 2012 – 2018.	43
Figura 9. Causas de reingreso a hospitalización en una poblacion con MTB en Pereira, 2012 - 2018.	43

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Según la OMS, en 2014 más de 9.600.000 personas enfermaron de tuberculosis y 1.500.000 murieron por esta enfermedad, ocurriendo el 95% de las muertes en países de bajos y medianos ingresos (1). Su forma de presentación más común es la tuberculosis pulmonar, la cual en Colombia representa el 80.4%, y el 19.6% restante es tuberculosis extrapulmonar (2). De las formas extrapulmonares, la complicación mas grave es la infección en el sistema nervioso central (SNC), de la que se distinguen la tuberculosis meníngea (TBM) y los tuberculomas (3).

La TBM resulta de la diseminación hematógena del *Mycobacterium tuberculosis* desde una infección pulmonar primaria a las meninges o por drenaje de un foco cerebral al espacio subaracnoideo (4). Representa el 5% de todas las formas extrapulmonares (3) y ha aumentado en prevalencia en los adultos especialmente por el aumento de casos de VIH que predispone a formas diseminadas (5). Otros factores de riesgo asociados a tuberculosis meníngea incluyen el alcoholismo, diabetes mellitus, neoplasias, uso de corticosteroides y agentes que bloquean el factor de necrosis tumoral (4).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con TBM se comparten en la mayoría de la meningitis infecciosas y no infecciosas. Son frecuentes la cefalea, fiebre, emesis y confusión. Sin tratamiento progresa a convulsiones y coma en fases avanzadas (4, 6, 7). La rigidez nuchal puede no aparecer en los estadios iniciales. A menudo se presenta afectación de los pares craneales III, VI y VII, perdida visual y déficit focal (6, 7). La duración de los síntomas varía en un rango de días a varios meses.

El liquido cefalorraquídeo puede sugerir la TBM; la presión de apertura esta elevada en el 50% de los casos, tiene alto contenido proteico (100 mg hasta 1-2 gr/dL), hay hipogluorraquia y el análisis citológico típicamente revela pleocitosis (normalmente menos de 500 células/ml aunque puede ser mayor) predominantemente de linfocitos (10 a 1000 celulas/ml) (3); pero no es específico de la TBM, dado que estas características pueden ser vistas en otras condiciones incluyendo meningitis bacteriana no tuberculosa, viral, fúngica y carcinomatosa (6). En pacientes inmunosuprimidos el conteo puede resultar acelular o predominantemente de neutrófilos (4).

El mayor impacto en el pronóstico del paciente está condicionado por un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, sin embargo, este puede resultar difícil debido a que los signos y síntomas antes mencionados no son específicos y las pruebas actualmente utilizadas para el diagnóstico definitivo en general tienen baja sensibilidad (6, 8). El retraso tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento efectivo resulta en aumento de la mortalidad (4, 9).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de la TBM sigue siendo difícil ya que su presentación no es específica y puede imitar otras causas de meningitis aguda o crónica. El reconocimiento temprano de los síntomas, las características semiológicas y radiológicas de la TBM es decisivo, ya que los retrasos en el inicio del tratamiento se asocian con pobres resultados y desenlaces fatales. Las pruebas de laboratorio convencionales para el diagnóstico de TBM se ven obstaculizadas por el bajo rendimiento de estas, y nuevos métodos de diagnóstico aún se encuentran en desarrollo. El tratamiento actual empleado se basa en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar lo que puede no ser ideal. Por lo anterior resulta prioritario la investigación en TBM para el refinamiento de las estrategias diagnósticas, entre estas, la medición de la actividad de adenosina deaminasa (ADA) en la cual ninguno de los valores de punto de corte discrimina de manera confiable TBM de otros tipos de meningitis; y la investigación para la identificación de factores asociados con mortalidad y optimización de las terapias antituberculosa y anti-inflamatoria, todo esto a partir de una adecuada caracterización de la enfermedad partiendo desde el entendimiento de las particularidades regionales.

A la fecha hay muchas preguntas importantes sin respuesta acerca de la clínica, el diagnóstico y los factores asociados con mortalidad en tuberculosis meníngea, especialmente a nivel local. Todo lo anterior plantea desafíos de manejo de esta patología, por ende, se hace necesario conocer mejor sus características en nuestra población.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas y terapéuticas de los pacientes adultos con tuberculosis meníngea en Pereira y que factores favorecen peores desenlaces?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir las características sociodemográficas, clínicas, terapéuticas, de laboratorio y radiológicas de los pacientes con tuberculosis meníngea en el Hospital San Jorge y Clínica Los Rosales de Pereira, entre los años 2012 y 2018

4.2. Objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas.
- Describir las características clínicas y laboratorio.
- Detallar los hallazgos radiológicos.
- Describir el tipo de tratamiento.
- Hallar factores de riesgo asociados a mortalidad.

5. MARCO TEÓRICO:

5.1. Conceptos:

Meningitis aguda:

Clínicamente definido como un síndrome caracterizado por el inicio de síntomas meníngeos durante el curso de horas hasta varios días (menor a 1 mes) (10)

Meningitis crónica:

Clínicamente definido como un síndrome caracterizado por síntomas de al menos 4 semanas de duración con signos de inflamación del líquido cefalorraquídeo (11)

Clasificación de la TBM: de acuerdo con la “definición uniforme de casos de tuberculosis meníngea para investigación clínica” publicada en 2010 por Marais-Thwaites y cols (12):

Criterios de entrada:

- Signos y síntomas de meningitis incluyendo uno o mas de los siguientes: cefalea, irritabilidad, vomito, fiebre, rigidez nuchal, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración del estado de conciencia o letargo.

Tuberculosis meníngea Definitiva:

- Pacientes con criterios A o B
 - A) Criterios de entrada mas uno o más de los siguientes: bacilos ácido alcohol resistente vistos en el LCR; *M. tuberculosis* cultivado del LCR; o una prueba de amplificación de los ácidos nucleicos (NAT) comercial positiva.
 - B) Bacilos ácido alcohol resistente vistos en el contexto de cambios histológicos consistentes con tuberculosis en el cerebro o medula espinal con síntomas o signos sugestivos o con cambios del LCR, o meningitis visible (autopsia)

Tuberculosis meníngea Probable: criterios de entrada más una puntuación total de 12 o más puntos con exclusión de un diagnóstico alternativo. Al menos 2 puntos por criterio de LCR o imagen (tabla 1)

Tuberculosis meníngea Posible: criterios de entrada más una puntuación total de 6 a 11 puntos con exclusión de un diagnóstico alternativo. No se puede diagnosticar sin punción lumbar o estudio de imagen.

Meningitis no tuberculosa: un diagnóstico alternativo es establecido (ej, meningitis: piógena, viral, criptococosis meníngea, meningitis por candida, toxoplasmosis cerebral, linfoma del SNC), sin un diagnóstico definitivo de tuberculosis u otro signo convincente de enfermedad dual (12).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para clasificación de tuberculosis definitiva, probable y posible.

	Score diagnóstico
Criterio clínico - Duración de síntomas mayor de 5 días - Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis (pérdida de peso, diaforesis, tos más de 2 semanas) - Historia de contacto reciente (< 1 año) con un individuo con TB pulmonar - Deficit neurológico focal (excepto parálisis de par craneal) - Parálisis de par craneal - Alteración del estado de consciencia	(máximo por categoria= 6) 4 2 2 1 1 1
Criterio de LCR - Apariencia clara - Células: 10- 500 por ml - Predominio linfocitos (>50%) - Proteínas mayor de 100 mg/dL - Glucorraquia menor del 50% de la glicemia o menor de 40 mg/dL	(máximo por categoria= 4) 1 1 1 1 1
Criterio imagen cerebral - Hidrocefalia - Realce meníngeo basal - Tuberculoma - Infarto - Hiperdensidad basal pre-contraste	(máximo por categoria= 6) 1 2 2 1 2
Evidencia de tuberculosis extra SNC - Rx de tórax sugestiva de TB activa; signos de TB= 2; TB miliar = 4. - TC / IRM / US que evidencia TB extra SNC - Baciloscopia o cultivo positivo de cualquier foco (ej. esputo, nódulo linfático, orina, hemocultivo) - NAT positiva de muestra extra SNC	(máximo por categoria= 4) 2/4 2 4 4

TC: tomografía. IRM: imagen por resonancia magnética. US: ecografía. NAT: amplificación de ácidos nucleicos. TB: tuberculosis. SNC: sistema nervioso central.

Tuberculosis diseminada: infección que involucra 2 o mas sitios no contiguos o tuberculosis miliar.

La gravedad de la infección se clasifica en tres grados según el British Medical Research Council (MRC) (4):

- Grado 1: escala de coma de Glasgow (GCS) de 15 y sin signos de focalización
- Grado 2: GCS de 15 con un déficit neurológico focal, o un GCS de 11-14
- Grado 3: GCS < 10 o déficit neurológico grave (hemiplejía)

Score de probabilidad: Índice de Thwaites (puntuación menor o igual a 4 es indicativa de TBM) (tabla 2).

Tabla 2. Índice de Thwaites.

Variables del índice de Thwaites:	Puntaje
Edad en años:	
≥36	+2
<36	0
Leucocitos en sangre/ml	
≥15000	+4
<15000	0
Duración de la enfermedad en días	
≥6	-5
<6	0
Porcentaje de neutrófilos en LCR	
≥75	+4
<75	0

5.2. Estado del arte:

La tuberculosis es un problema de salud pública mundial, con una prevalencia mundial estimada de 9,6 millones de casos en el 2014 y 1,5 millones de muertes en el mismo año (1). En Colombia la incidencia de todas las formas de tuberculosis es de 24,2 casos por

100.000 habitantes (3), considerándose un país de incidencia baja según la clasificación OMS.

De acuerdo con el lugar de residencia, las tasas de incidencia más altas se presentaron en las entidades territoriales de Amazonas (73,0 por 100.000 habitantes) y Chocó (con 52,7 casos por 100,000 habitantes). Sin embargo, las entidades territoriales que concentran el mayor número de casos son Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá con el 42,5 % (2).

En Risaralda, según los datos de vigilancia epidemiológica, se evidencia un aumento sostenido en la notificación de casos, pasando de 25 casos mensuales en el 2008 hasta 40 en el 2013 (13).

La TBM representa el 1% de las formas de tuberculosis, pero es la manifestación más grave, ya que causa más muertes y discapacidad que las otras presentaciones (14). La TBM se da como resultado de la diseminación hematógena del *M. tuberculosis* desde el pulmón; depositándose adyacente a los ventrículos y al espacio subaracnoideo donde genera una respuesta inflamatoria con formación de granulomas, los cuales posteriormente se rompen y permiten una comunicación con el espacio subaracnoideo liberando la micobacteria en el líquido cefalorraquideo (LCR) (15, 16). A esta teoría se ha agregado evidencia la cual sugiere que la diseminación inicial hematógena puede resultar también en un foco que produzca meningitis en forma inmediata (14). Clásicamente, las meninges basales se ven afectadas, con exudados inflamatorios en las cisternas basales que obstruyen el flujo normal del LCR y causan hidrocefalia. La inflamación granulomatosa necrotizante localizada puede conducir a la formación de tuberculomas y vasculitis, con aparición de lesiones isquémicas mas comúnmente en los ganglios basales y la capsula interna por compromiso de las ramas perforantes de la arterial cerebral media (15).

La incidencia absoluta de meningitis que son atribuibles a la tuberculosis varía mucho según la ubicación geográfica y están influenciados por la incidencia general de tuberculosis, edad y seroprevalencia de VIH 1 dentro de una población. Las estimaciones basadas en la población de la incidencia de meningitis tuberculosa se informan con poca frecuencia y son difíciles de determinar porque el diagnóstico a menudo no está confirmado microbiológicamente (17). Se estima en 100,000 casos nuevos por año a nivel global, la mayoría de los cuales no diagnosticados o reportados correctamente. Cerca del 30% de los pacientes mueren a pesar de recibir tratamiento (12), pero esta cifra asciende en pacientes coinfectados con VIH (17).

El desenlace clínico se relaciona estrechamente con el diagnóstico oportuno y el inicio empírico del tratamiento. La dificultad consiste en la realización del diagnóstico temprano dado que la presentación clínica de la enfermedad resulta variable. En los adultos, el factor de riesgo mejor documentado para la TBM es la infección por VIH (14). Entre las personas infectadas por el VIH que viven en áreas donde la tuberculosis es altamente endémica, la proporción de casos de meningitis asociada al VIH atribuibles a *M. tuberculosis* puede superar el 50%, con una mortalidad general que puede superar el 60 a 70%, incluso en aquellas personas a las que se les ha prescrito terapia antirretroviral (18).

Otros factores de riesgo descritos para TBM incluyen los extremos de la edad, malnutrición, alcoholismo, historia previa de tuberculosis, diabetes mellitus, cancer, uso de corticosteroides e inhibidores del factor de necrosis tumoral α (14, 15, 19).

En cuanto a la presentación clínica, la TBM tiene un pródromo no específico en adultos con fatiga, hiporexia, pérdida del apetito y diaforesis que evoluciona gradualmente para incluir síntomas y signos de meningitis más reconocibles, como dolor de cabeza, fiebre, vómitos y rigidez del cuello (15). La duración de los síntomas ha sido reportado en rangos entre un único día y hasta 6 meses, presentándose como meningitis aguda, subaguda y crónica (16). Sin tratamiento, los síntomas progresan con alteración del estado de consciencia y aparecen déficits neurológicos focales, con parálisis de los nervios craneales (el sexto par es el mas común, pero el segundo, tercero, cuarto y octavo pueden afectarse) en alrededor del 50% de los pacientes y debilidad de las extremidades (ya sea hemiplejía o paraplejía) en alrededor del 10% de los pacientes (17). Convulsiones pueden ocurrir tanto en forma temprana como tardía hasta en un 34% de los pacientes (20). En su estadio final, la TBM se caracteriza por coma y espasticidad (16). El espectro de manifestaciones oftalmológicas es amplio, siendo el déficit visual mas evidente a mayor severidad de la TBM en hasta el 24% de los pacientes (21).

El LCR de individuos con TBM típicamente tiene entre 150 a 1000 leucocitos por μ l, con una población mixta de neutrófilos y linfocitos (con predominio de linfocitos), proteínas elevadas (> 100 mg/dL), glucosa disminuida en el 90% de los individuos. La infección por VIH puede alterar el perfil inflamatorio del LCR, ya sea por la ausencia de leucocitos o por grandes cantidades de neutrófilos (> 1000 células por μ l) que imitan una meningitis bacteriana aguda (14, 15, 17).

Los estudios de imagen como la tomografía y la imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro pueden demostrar características patológicas típicas de la TBM, así como las imágenes de otros órganos (pulmón, hígado, bazo) pueden asistir al diagnóstico de tuberculosis. De los estudios de imagen cerebral resultan importantes los hallazgos de exudados meníngeos basales, infartos, tuberculomas e hidrocefalia, dado que son características comunes de la TBM (22). Estos pueden ocurrir de forma aislada o en combinación, aunque la mayoría de neuroimágenes resultan normal en los estadios iniciales, una gran parte de los pacientes desarrollarán una o más alteraciones si la enfermedad avanza (16).

Las formas meníngeas incluyen leptomeningitis y paquimeningitis. Las formas parenquimatosas de neurotuberculosis incluyen el tuberculoma en sus diversas etapas, la encefalitis, el absceso tuberculoso, la rombencefalitis tuberculosa y la encefalopatía tuberculosa. Cada patrón tiene aspectos característicos y amplios diagnósticos diferenciales (22).

Las primeras investigaciones sugirieron que los exudados meníngeos basales, identificados mediante tomografía con contraste, eran específicos para la TBM y conferían peores desenlaces. Investigaciones posteriores han confirmado que estos exudados basales que realzan con contraste tienen buena especificidad para el diagnóstico de TBM (alrededor de 95%) (23). La hiperdensidad previa al uso de contraste en las cisternas basales podría ser un predictor aún más preciso, pero se necesita más investigación para validar este hallazgo. Se han propuesto varios criterios objetivos para el realce basal posterior a la administración de material de contraste, la mayoría de los cuales son específicos, pero carecen de sensibilidad. Además, la variabilidad inter evaluador es alta, limitando la utilidad clínica (17).

Los infartos y la hidrocefalia revelados por tomografía carecen de especificidad diagnóstica, ya que otras enfermedades infecciosas y no infecciosas pueden causar características similares. Se puede lograr una mayor especificidad (95–100%) a través de la detección de la combinación de hidrocefalia, realce basal e infarto; sin embargo, estas características pueden estar ausentes en la enfermedad temprana, lo que reduce la sensibilidad diagnóstica a alrededor del 40% (17).

Los tuberculomas se pueden observar en pacientes con y sin meningitis, estos aparecen como lesiones ocupantes de espacio únicas o múltiples, redondas o lobuladas, ya sea homogéneas o con realce en anillo y paredes irregulares (16).

Las complicaciones en medula espinal (mielopatía y radiculopatía) son una parte integral del complejo de síntomas de la TBM. Estas complicaciones son frecuentemente sintomáticas, y cuando están presentes afectan negativamente la recuperación y el pronóstico del paciente. Los avances en neuroimagen han permitido aumentar el reconocimiento con hallazgos que incluyen varias formas de presentación tales como radiculomielitis, tuberculoma espinal, mielitis, siringomielia, tuberculosis vertebral y, muy raramente, absceso espinal tuberculoso (24). Un estudio de Nueva Zelanda informó una incidencia de mieloradiculopatía del 3% entre 104 pacientes con meningitis tuberculosa (25), similar prevalencia fue reportada en un estudio de la India donde se encontró entre 306 pacientes una coexistencia de patología intracraneal y espinal en 4.91% (26). Los síntomas de presentación de estos pacientes con afectación espinal incluyen debilidad de extremidades gradualmente progresiva con disfunción vesical, parestesia, dolor radicular y atrofia muscular (22).

La radiografía simple de tórax es normal en alrededor del 50% de las personas con meningitis tuberculosa. Solamente la aparición radiográfica en el tórax de tuberculosis miliar indica tuberculosis diseminada y gran probabilidad de TBM. La evidencia radiográfica de tuberculosis en otros sitios, evidenciada por tomografía de tórax, abdomen y pelvis convencionales, puede proporcionar información diagnóstica de apoyo y ofrece oportunidades para realizar una biopsia de los tejidos afectados (17). En un estudio realizado en el Reino Unido se encontró signos y síntomas de tuberculosis fuera del SNC en la mayoría de los pacientes, con hallazgos anormales en 30% de las radiografías de tórax y en 68% de los pacientes que fueron a tomografía de tórax (27). Los hallazgos en la tomografía de tórax incluían cavitaciones, linfadenopatía hiliar o mediastinal, nódulos pulmonares, consolidación, derrame pleural y espondilodiscitis. Adicionalmente en este estudio se demostró que cuando se complementaba el estudio del LCR con imágenes de tórax y seguidamente lavado broncoalveolar y/o biopsia pleural, se aumenta el número de aislamientos y confirmaciones microbiológicas de 38 a 89% de los casos.

En los pacientes con coinfección VIH/TB es aún más probable encontrar hallazgos pulmonares y extrapulmonares diferentes al SNC. Cuando se compara la presentación clínica de pacientes VIH negativo con VIH positivos, se ha encontrado que estos generalmente comparten similar tasa de fiebre, cefalea, pérdida de peso y vómito; con diferencia en la presencia de hepatomegalia y linfadenopatía los cuales son más prevalentes en población VIH positiva; también es más frecuente en esta población la

elevación de transaminasas hepáticas, anemia e hiponatremia (16). En las neuroimágenes, los pacientes VIH positivos son mas probable de presentar realce meníngeo, infartos y lesiones ocupantes de espacio (18). En cuanto al recuento de células CD4, son generalmente bajos, es decir hay un avanzado grado de inmunocompromiso (18). A pesar del tratamiento, la mortalidad y la discapacidad a largo plazo siguen siendo inaceptablemente altas en la población VIH, lo que indica que la prevención, el reconocimiento temprano, el diagnóstico y el tratamiento apropiado son fundamentales para mejorar los resultados.

Factores de riesgo diferentes de VIH y que son relacionados con mortalidad por TBM incluyen la presencia de tuberculosis multirresistente, edad avanzada e interrupciones al tratamiento antituberculoso de primera línea (por ejemplo, debido a reacciones adversas inducidos por medicamentos) (17).

La escala de gravedad del Medical Research Council (MRC) sigue siendo el método más utilizado para definir la gravedad de la TBM y predice los resultados. La tasa de muerte o discapacidad neurológica grave en los grados I, II y III de MRC es aproximadamente del 15%, 30% y 50%, respectivamente, en individuos VIH negativos, elevándose al 25%, 50% y 80% respectivamente, en personas coinfectadas con VIH (17, 19).

La ausencia de un estándar de referencia para el diagnóstico oportuno de la TBM conlleva a peores desenlaces. En la práctica, el diagnóstico se realiza mediante la recopilación de datos clínicos y epidemiológicos, así como los resultados de las pruebas de laboratorio y de neuroimagen (8, 28). Varios estudios han descrito las características clínicas que son más predictivas de la TBM, y se han desarrollado sistemas de puntuación diagnóstica. Los hallazgos varían según la población en la que se derivaron, la edad y el estado de portador de VIH. Sin embargo, estos sistemas de puntuación sirven para resaltar las características distintivas de la TBM, de estas características principales resalta la presencia de: síntomas a largo plazo (> 5 días), menor números de leucocitos del LCR (<1000 células por mm³) que los que se observan normalmente en otras formas de meningitis bacteriana, los leucocitos en LCR se componen de <90% de neutrófilos, proteínas en LCR elevadas (> 100 mg/dl) y una proporción baja de glucosa LCR/sangre: (<0.5) en comparación con individuos no infectados (17).

Los algoritmos de puntuación clínica son imperfectos y se han realizado pocas evaluaciones rigurosas de diagnóstico. Dentro de estos, el que cuenta con mayor validación es el índice

de Thwaites realizado en una población vietnamita con alta prevalencia de tuberculosis y baja prevalencia de VIH, para distinguir TBM de meningitis bacteriana (28). En esta regla de predicción fueron usadas cinco variables, que incluyen características clínicas y pruebas de laboratorio básicas, siendo una puntuación menor o igual a 4 indicativa de TBM. Este índice se describió originalmente con 86% de sensibilidad y 79% especificidad para el diagnóstico de TBM en adultos, y estudios posteriores informaron sensibilidades >90% y especificidades que oscilan entre 50 y 90% (15).

En Colombia se realizó una validación del índice de Thwaites (29) donde se encontró un área bajo la curva para distinguir TBM de no tuberculosa de 0.72 (95% IC: 0.67–0.77) en pacientes HIV negativos, y de 0.62 (95% IC: 0.50–0.74) en VIH positivos; demostrando que el índice de Thwaites es sensible pero no específico en pacientes VIH negativo y de muy bajo rendimiento en los pacientes VIH positivos en la población colombiana.

En 2011 se publicó un consenso de definición de casos para ayudar a estandarizar la investigación clínica en TBM y permitir la comparación directa de estudios (12). Sin embargo, esta definición de caso no fue diseñada para ser utilizada como una herramienta de diagnóstico clínico, y se demostró que tiene un bajo rendimiento cuando se usa de esta manera.

El diagnóstico definitivo de TBM se basa en la demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en el LCR por microscopía directa, cultivo, amplificación de su material genético o histología con hallazgos compatibles en biopsia (ej. autopsia) (12).

La visualización directa mediante tinción de Ziehl-Neelsen en LCR es la piedra angular del diagnóstico, pero infortunadamente es positiva en 10 a 38% de los casos (3, 6, 28, 30). El cultivo aumenta la sensibilidad hasta un 80%, pero tarda varias semanas para detectar crecimiento (9, 30).

El ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA por sus siglas en inglés) ha sido demostrado ser de poco valor para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, sin embargo, la aplicación en linfocitos del sitio específico puede resultar en beneficio a la prueba (31). Su utilidad ha sido probada en pocos estudios, con buena especificidad (70-90%) (32) pero la sensibilidad varía de acuerdo al punto de corte, y tiene otras limitaciones; primero, requieren grandes volúmenes de LCR (5-10ml) para proveer suficientes células para la prueba, y segundo, los resultados indeterminados son comunes (10-80%) (8).

El estudio Haydarpasa 1 realizado en 506 pacientes de 13 países con TBM confirmada microbiológicamente entre los años 2000 a 2012 demostró las sensibilidades de las pruebas diagnósticas como sigue: IGRA (Quantiferon TB gold) 90%, cultivo 81%, tinción Ziehl-Neelsen 27.3% (33).

Técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificación del ADN y detección del *M. tuberculosis* han sido investigadas recientemente y su sensibilidad se encuentra en alrededor del 50% y especificidad 99% (8).

Un reciente avance en el diagnóstico es el Xpert MTB/RIF, la cual es una prueba automatizada introducida por la OMS en 2010 y emplea una técnica molecular para detectar ADN del *M. tuberculosis* y su resistencia a rifampicina en menos de 2 horas (6). Un estudio en Sudáfrica de 204 pacientes (87% infectados por VIH) encontró que la sensibilidad para el Xpert MTB/RIF fue mas alto que la microscopia directa (62 vs 12%) (34). A pesar de mejorar la sensibilidad, estas pruebas resultan complejas, costosas y no se dispone en algunos centros hospitalarios (3, 4, 9, 28).

Las pruebas empleadas tienen en general baja sensibilidad. Una de las pruebas que ha demostrado en multiples estudios ser costoefectiva es la cuantificación de la actividad de adenosina deaminasa. Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis han examinado la precisión diagnóstica de los niveles de ADA en LCR. Para los valores de ADA de 1 a 4 U/l, la sensibilidad y la especificidad fueron >93% y <80%, respectivamente, en comparación con <59% de sensibilidad y >96% de especificidad para valores >8 U/l. Ninguno de los valores de corte pudo discriminar de manera confiable entre la TBM y la meningitis bacteriana. Los diferentes métodos utilizados para medir la ADA y la heterogeneidad de los datos limitan la estandarización de esta prueba en la práctica habitual. Una de las características favorables de este método es la rapidez con la que se procesan las muestras (una hora aproximadamente), el bajo costo de los materiales utilizables, y lo más importante, que no se requieren una serie de reactivos costosos o poco disponibles para trabajar con esta enzima (35).

Los antibióticos antituberculosos son el pilar del tratamiento; sin embargo, la penetración del LCR es probablemente una limitación importante de estas terapias, y la evidencia que respalda la combinación de dosis y tratamiento es débil. La mayoría de las guías, entre estas las actualizaciones de la WHO, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America, y el US Centers for Disease Control and Prevention, recomiendan un

régimen de tratamiento antituberculoso con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (RHZE) (16). El inicio de tratamiento en forma temprana y empírica una vez se sospecha la TBM crea mayor posibilidad de éxito y evita la discapacidad. Al igual que en el tratamiento para tuberculosis pulmonar, la isoniazida y la rifampicina son los componentes claves del régimen de tratamiento y debe usarse siempre que sea posible durante la primera fase de tratamiento dado que el no uso es un factor de riesgo independiente asociado con muerte (15). En cuanto a la segunda fase de tratamiento, se recomienda que esta se prolongue hasta los 9 a 12 meses en total de tratamiento para prevenir recaídas.

La terapia adjunta con corticosteroides es recomendada para todos los pacientes con sospecha de TBM (16). En una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2016 y la cual incluía 1337 sujetos, concluyo que los corticosteroides reducen la muerte en 25% (RR 0.75, 95% IC 0.65 to 0.87), con menor efecto en la discapacidad neurológica (RR 0.92, 95% IC 0.71 to 1.20) en pacientes con TBM (36). El efecto en la supervivencia fue consistente en todos los grados de severidad de la enfermedad; sin embargo, solo fue incluido un estudio en pacientes VIH positivo donde no hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron esteroides, por lo cual el beneficio en pacientes VIH positivo es aun incierto (15, 36).

El ácido acetil salicílico puede tener un papel importante en el manejo de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con TBM para reducir la mortalidad y discapacidad neurológica, sin embargo, los estudios hasta el momento realizados han sido no concluyentes (37, 38), faltando ampliar la información en esta área.

Los predictores comunes para el aumento de la mortalidad en TBM tanto en población VIH positiva como negativa son la gravedad al momento de la presentación medida por la escala del MRC (grado II o III), Glasgow menor de 14 y un menor recuento de linfocitos en LCR. En pacientes VIH negativo, la edad avanzada, tuberculosis previa, no recibir dexametasona y signos neurológicos focales fueron factores de riesgo adicionales relacionados con mortalidad; en coinfección con VIH, la desnutrición, menor cantidad de células CD4 en sangre periférica e hiponatremia fueron los factores de riesgo en adición a los mencionados anteriormente (39, 40)

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño:

Estudio descriptivo de corte retrospectivo en pacientes adultos con diagnóstico de tuberculosis meníngea hospitalizados en el Hospital San Jorge y la Clínica Los Rosales de la ciudad de Pereira durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2018.

6.2. Población:

La población incluida en el presente estudio son registros de pacientes mayores de edad que fueron atendidos en centros hospitalarios de tercer nivel de Pereira (Hospital San Jorge y Clínica Los Rosales), y que cumplen con los criterios de selección para ingreso al estudio, tomando registros a partir del 01 de enero del año 2012 hasta el 31 de diciembre de 2018.

6.3. Muestra:

Se incluyeron todos los registros de pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea en forma consecutiva de acuerdo con el periodo de estudio.

Unidad de análisis: Registro de historia clínica de paciente con diagnóstico de tuberculosis meníngea atendidos dos centros de referencia de Pereira.

6.4. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.

- Que hubieran ingresado al Hospital San Jorge y la Clínica Los Rosales de Pereira en el periodo de estudio
- Con sospecha clínica meningitis tuberculosa.

Criterios de exclusión:

- Embarazadas.

6.5. Variables:

- 1) Variables sociodemográficas
 - a) Edad
 - b) Sexo
 - c) Raza
 - d) Ocupación
 - e) Lugar de residencia
 - f) Estado civil
 - g) Estrato socioeconómico
- 2) Medidas antropométricas
 - a) peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
- 3) Síntomas clínicos de meningitis
 - a) Cefalea
 - b) Fiebre
 - c) Convulsión
 - d) Emesis
 - e) Confusión
 - f) Tiempo de evolución de los síntomas
- 4) Signos clínicos
 - a) Estado de consciencia (alerta, somnolencia, obnubilación, estupor, coma)
 - b) Escala de Glasgow
 - c) Rigidez de nuca
 - d) Deficit focal (paresia, plejía, afasia)
 - e) Par craneal afectado
 - f) Linfadenopatía
- 5) Síntomas constitucionales

- a) Pérdida de peso
- b) Diaforesis
- c) Tos
- 6) Signos vitales
 - a) Tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura
- 7) Antecedentes
 - a) Hipertensión arterial
 - b) Diabetes mellitus
 - c) Cáncer
 - d) Enfermedad renal crónica estadios 4 y 5
 - e) Cirrosis hepática
 - f) Enfermedad autoinmune
 - g) Asma/ EPOC
 - h) Tuberculosis
 - i) Antecedente farmacológico: Corticoide, anti TNF, quimioterapia.
- 8) Hábitos nocivos
 - a) Alcohol, tabaco, marihuana, cocaína.
- 9) Laboratorios
 - a) Hemoglobina, recuento leucocitos, sodio sérico, ALT, glucosa serica con la punción lumbar.
- 10) LCR
 - a) Presión de apertura
 - b) Adenosina deaminasa (ADA)
 - c) Glucosa
 - d) Proteínas
 - e) Leucocitos
 - f) Porcentaje de linfocitos y neutrófilos
 - g) Ziehl Neelsen
 - h) Cultivo para Mycobacterium tuberculosis
 - i) PCR o Expert MTB/RIF para M. tuberculosis
 - j) Tinción de Gram
 - k) Cultivo gérmenes comunes
 - l) Antígeno y/o cultivo para criptococo
 - m) KOH

- n) VDRL
- 11) Condición de VIH
 - a) Fecha de diagnóstico
 - b) Carga Viral
 - c) Conteo de CD4
 - d) Tratamiento antirretroviral
- 12) Tipo de Neuroimagen
 - a) Realce leptomeningeo
 - b) Realce en cisternas basales
 - c) Tuberculoma
 - d) Infartos periventriculares
 - e) Hidrocefalia
 - f) IRM de Columna espinal
- 13) Radiografía de tórax
- 14) Tomografía de tórax
- 15) Identificación de *M. tuberculosis* en otro sitio
 - a) Esputo, ganglio linfático, orina, lavado gástrico, hemocultivo, pleura, peritoneo lavado broncoalveolar.
- 16) Grado de severidad de acuerdo con escala MRC.
- 17) Clasificación de la enfermedad
- 18) Índice de Thwaites
- 19) Procedimiento quirúrgico
 - a) Drenaje ventriculoperitoneal, drenaje absceso/resección tumor, craneotomía y biopsia, drenaje absceso medular.
- 20) Tratamiento antituberculoso
 - a) Tipo de tratamiento
 - b) Fecha inicio de tratamiento
 - c) Suspensión y causa de suspensión
- 21) Tratamiento con esteroide
- 22) Tratamiento con Ácido acetil salicílico.
- 23) Progresión de la enfermedad
 - a) Disminución de escala de Glasgow, coma, déficit focal, convulsiones, ACV, déficit visual, parálisis de par craneal
- 24) Desenlace intrahospitalario vivo o muerto

25) Diagnosticos finales:

- a) Meningitis tuberculosa
- b) Meningitis bacteriana
- c) Meningitis viral
- d) Linfoma del SNC
- e) Criptococosis meníngea
- f) Toxoplasmosis cerebral
- g) Neurosífilis

26) Reingreso

- a) Fecha de reingreso
- b) Causa de reingreso: no adherencia al tratamiento, progresión de la enfermedad, secuela de la TBM, otra causa
- c) Desenlace del reingreso.

6.6. Plan de recolección de la información:

La recolección de la información se hizo a través de registros de historias clínicas en los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa reportados ante el SIVIGILA.

La información fue recolectada por el autor del proyecto de investigación y la calidad de los datos fue verificada por los asesores de este. Para este proceso se elaboró una rejilla en el programa Microsoft Excel 2016 que permitió obtener de forma ordenada la información. Se realizó una prueba piloto al instrumento para la captura de información y se realizaron los ajustes que fueron necesarios.

6.7. Plan de análisis:

Los datos se analizaron con el paquete estadístico Stata 14.0. Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias y proporciones. Los predictores se identificaron mediante análisis univariado y multivariado. Se utilizaron las pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas cuando se trató de variables que cumplieran

con los supuestos de normalidad, si no los cumplían se utilizaron pruebas no paramétricas. Se utilizó la prueba de χ^2 para las variables categóricas. Para el análisis multivariado, se realizó una regresión de Poisson para explicar los factores asociados a la muerte. Se efectuó un análisis de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia intrahospitalaria. La significancia estadística se consideró con un valor de $p < 0.05$.

7. MARCO BIOÉTICO

Según la Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio, el cual se llevó a cabo realizando un análisis de historias clínicas de forma retrospectiva se cataloga como investigación sin riesgo, porque no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan, además se añade que fueron excluidos mujeres en embarazo y niños en la presente investigación.

8. ASPECTOS LEGALES

Los principios establecidos en la Resolución número 1995 de 1999 por la cual se establecen normas para el manejo de la Historia Clínica, junto con la Ley 3 del 2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes guiaron la presente investigación.

A pesar de contar con una clasificación de la investigación de bajo riesgo, se solicitó consentimiento de los centros de tercer nivel para revisar las historias clínicas. Todos los datos de identidad de los pacientes fueron protegidos y reservados de conformidad con el protocolo de Helsinki.

Este estudio contó con la aprobación de los comités de Ética de La Universidad Tecnológica de Pereira, previo a su realización.

9. MARCO AMBIENTAL.

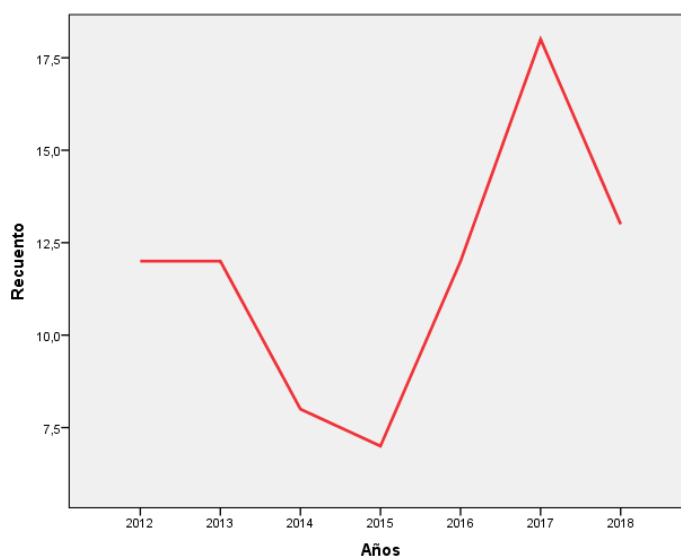
De conformidad con La Ley 99 de 1993 –Ley del Medio Ambiente, esta investigación, no se intervino ningún paciente, ni se realizaron pruebas biológicas, por lo cual no se generaron residuos peligrosos o residuos que afecten al medio ambiente. Además, no se utilizó papel, ya que la recolección de información y la consolidación de esta se realizó de forma electrónica.

10. RESULTADOS

10.1. Características sociodemográficas

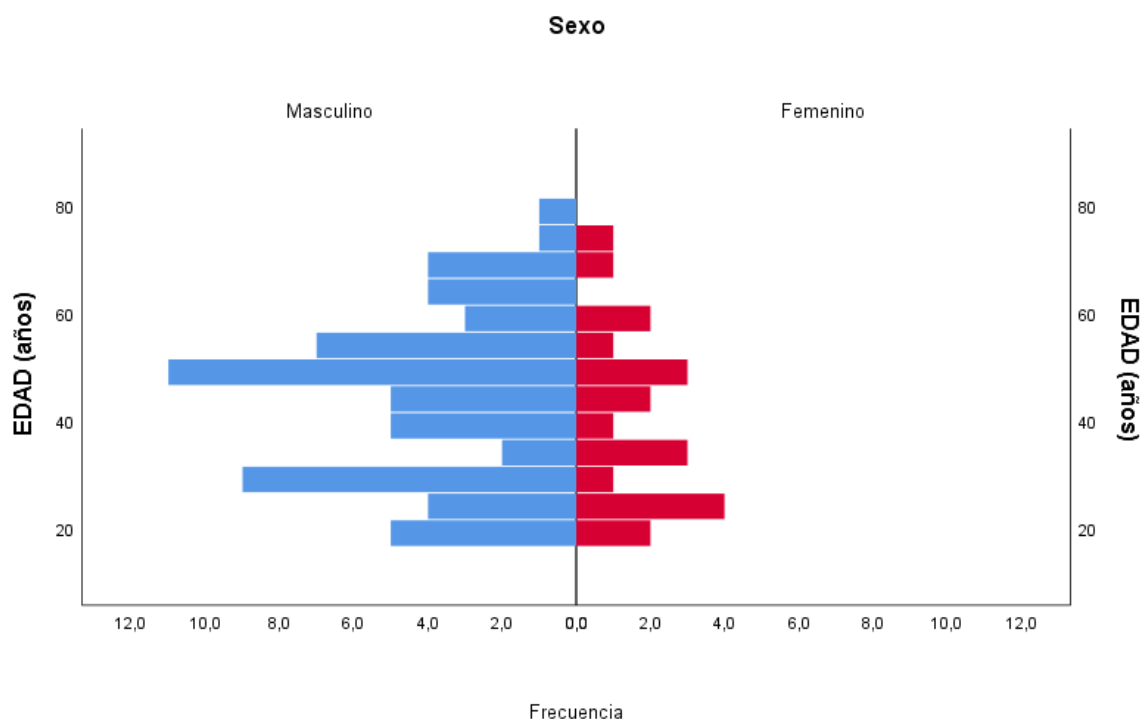
Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2012 y diciembre de 2018, en la Clínica Los Rosales y el Hospital Universitario San Jorge de Pereira hubo un total de 90 casos de pacientes diagnosticados con TBM basados en los hallazgos clínicos, de laboratorios y radiológicos; entre estos, se logró un diagnóstico final alternativo a la TBM en 8 pacientes, por lo cual fueron excluidos del estudio. Se realizó el análisis con 82 historias clínicas (14 de Clínica los Rosales y 68 de Hospital San Jorge). El número de casos por año fue más alto en los últimos 2 años (figura 1).

Figura 1. Número de casos de tuberculosis meníngea por año en 2 hospitales de Pereira 2012 a 2018.



La media de edad fue de 43,6 años (rango 19 a 77 años). Se registraron pacientes de todos los grupos etáreos, con una distribución bimodal, observándose un pico de mayor incidencia hacia los 30 y otro a los 50 años (figura 2).

Figura 2. Distribución según edad (años) y sexo de 82 pacientes con diagnóstico de TBM, en pereira, durante 2012- 2018.



El predominio fue masculino (razón H:M = 2,9:1). 73 de los pacientes eran de raza mestiza (89%), 4 mulatos (4,8%), 3 indígenas (3,6%), 2 afrodescendiente (2,4%).

El 80,4% (66 pacientes) provenían del área urbana de Pereira o de los municipios del departamento de Risaralda; el restante 19,6% eran pacientes de la zona rural; pertenecían a estrato socioeconómico medio el 20,7% (17 pacientes), estrato bajo el 69,5% (57 pacientes), y habitantes de calle el 9,7% (8 pacientes), con el consiguiente régimen de afiliación en salud contributivo en 19,5% de los pacientes, 58,5% subsidiados y 21,9% de población pobre no asegurada.

En 78/82 de los pacientes se registró el estado civil, entre estos, soltero fueron 56 pacientes (71,8%), casados 15 pacientes (19,2%), unión libre 5 (6,4%), 1 paciente separado y 1 paciente viudo. La ocupación al momento del diagnóstico fue registrada en 60/82 pacientes, el estado de empleado fue de 21,7%, el restante 79,4% eran desempleados, pensionados y amas de casa.

10.2. Características clínicas

Al momento del ingreso, los síntomas mas comunes fueron cefalea, fiebre y alteración del estado de consciencia. Todos los signos y síntomas de los pacientes al momento del ingreso se muestran en la tabla 3. El tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso fue desde 1 hasta 300 días, con una mediana de 10 días. El 76,8% de los pacientes presentaron síntomas de más de 7 días de duración, alcanzando más de 4 semanas (meningitis crónica) el 24,4% (20/82). No hay diferencia en la presentación de signos y síntomas de acuerdo con el tiempo de evolución de los síntomas, excepto para la pérdida de peso.

Tabla 3. Prevalencia general de signos y síntomas, y por tiempo de evolución en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.

Síntomas	Todos. No. (%)	< 7 días No. (%)	> 7 días No. (%)	p*
- Cefalea	58 (70,7)	15 (25,9)	43 (74,1)	0,36
- Fiebre	46 (56,1)	8 (17,4)	38 (82,6)	0,16
- Convulsión	15 (18,3)	6 (40)	9 (60)	0,08
- Emesis	32 (39)	7 (21,9)	25 (78,1)	0,82
- Estado de consciencia alterado	47 (57,3)	12 (25,5)	35 (74,5)	0,55
- Pérdida de peso	34 (41,5)	4 (11,8)	30 (88,2)	0,03
- Diaforesis	7 (8,5)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,56
- Tos	20 (24,4)	6 (30)	14 (70)	0,40
Signos	No. (%)			
- Rigidez nuchal	40 (48,8)	9 (22,5)	31 (77,5)	0,88
- Deficit focal (paresia o afasia)	22 (26,8)	3 (13,6)	19 (86,4)	0,21
- Parálisis nervio craneal	9 (11)	2 (22,2)	7 (77,8)	0,94
○ Par craneal III	2 (2,4)			
○ Par craneal VI	5 (6,1)			
○ Par craneal VII	2 (2,4)			
- Deficit visual	11 (13,4)	1 (9,1)	10 (90,9)	0,23
- Adenopatía cervical	11 (13,4)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,74

*Valor de p por Chi-cuadrado, significancia estadística < 0,005.

De los pacientes con alteración del estado de consciencia, se encontraban con somnolencia 35,4%, obnubilación 3,7%, estupor 15,9% y en coma 2,4%. El 42,7% se encontraban alerta. Por su parte la escala de coma de Glasgow al ingreso resultó menor a 8 puntos en 6 pacientes (7,3%), entre 9 y 14 puntos en 35 pacientes (42,7%) y 15 puntos en 41 de los pacientes (50%).

Entre los 41 pacientes (50%) con escala de Glasgow menor de 15 puntos, 10 pacientes (24,4%) tenían duración de síntomas menor a 7 días, y 31 pacientes (75,5%) mayor a 7 días, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,79$).

Se obtuvo el registro de peso y talla en 70 pacientes. El promedio de índice de masa corporal fue de 21,6. El 15,7% de los pacientes presentaban bajo peso con un IMC menor de 18,5. Los pacientes con sobrepeso fueron 14,3%. Solo 1 paciente presentó obesidad. Los demás pacientes (68,6%) se encontraban con un IMC entre 18,5 y 25.

Cifras de tensión arterial normal se registraron en 76,8% (63/82) de los casos; con hipotensión arterial en 9,8% (8/82) e hipertensión en 13,4% (11/82) pacientes. Taquicardia (FC mayor a 100 latidos por minuto) fue encontrado en 30,5% de los pacientes, y bradicardia (FC menor a 60 latidos por minuto) en 7,3%. Un registro de fiebre (temperatura mayor de 38 grados) fue obtenido de en 14/75 casos (18,7%).

El antecedente de enfermedad por *M. tuberculosis* se registró en 7/82 (8,5%) de los casos; y el contacto reciente y estrecho con personas con tuberculosis fue registrado en 2 (2,4%) pacientes.

De los 82 pacientes, el 84,1% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad. 45 (54,9%) pacientes fueron VIH positivos. De estos, 20/45 pacientes eran diagnósticos de novo (44,4%); y de los diagnosticados previo al ingreso 25/45, sólo el 16% (4/25 pacientes) era adherente a un régimen de tratamiento antirretroviral, sin embargo, en sólo 1 paciente que recibía tratamiento la carga viral fue indetectable. 37/45 de los pacientes VIH positivo tenían reporte de linfocitos CD4, de los cuales al momento del diagnóstico de MTB tenían recuento menor a 200 células el 89,2% (33/37). 36/45 (80%) de los pacientes recibieron tratamiento para una coinfección del SNC, mas comúnmente criptococosis (48,9%), seguido de toxoplasmosis (33,3%), meningitis bacteriana (28,9%), neurosífilis (11,1%). 6/36 (13,35%) recibieron tratamiento para mas de una coinfección diferente de tuberculosis.

Otros antecedentes se presentaron en menor frecuencia que el VIH (tabla 4).

Tabla 4. Antecedentes médicos, hábitos nocivos y empleo de fármacos inmunosupresores en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.

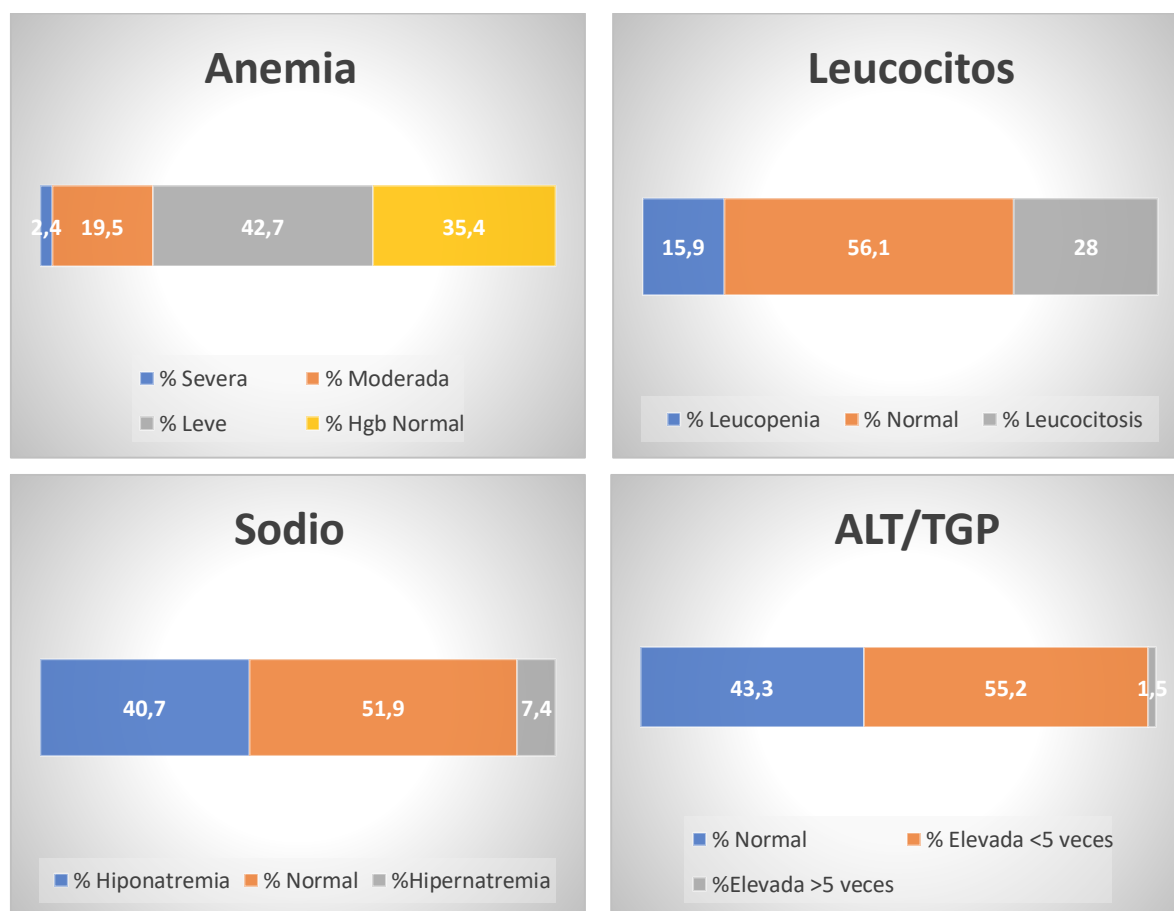
Comorbilidades	No (%)
- HTA	9 (11)
- DM2	8 (9,8)
- EPOC	4 (4,9)
- Cáncer	3 (3,7)
- ERC	1 (1,2)
- Falla cardíaca	3 (3,7)
- Cirrosis	0
- Enfermedad autoinmune	3 (3,7)
Hábitos nocivos	No (%)
- Alcohol	13 (16,3)
- Tabaquismo	24 (29,6)
- Sustancias psicoactivas (marihuana, cocaína, bazuco, pegante)	21 (25,9)
Medicamentos inmunosupresores	No (%)
- Corticoide	5 (6,1)
- Quimioterapia	3 (3,7)
- Anti TNF	0

10.3. Características de laboratorio

Por laboratorio se constató alteraciones en hemoglobina, leucocitos, sodio y ALT como se describe en la figura 3.

El estudio de LCR se realizó en 79/82 de los pacientes, en los restantes 3 pacientes no se obtuvo por riesgo de herniación cerebral. Pleocitosis (leucocitos mayor de 5 cel/ml) estuvo presente en 87,5% e hiperproteínoorraquia mayor de 45 mg/dL en 92,1% de los pacientes (tabla 5).

Figura 3. Alteraciones en hemoglobina, leucocitos, sodio y ALT en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.



Anemia: leve (Hgb 10 a 13 mg/dL), moderada (Hgb 7 a 10 mg/dL) y severa (Hgb < 7 mg/dL) Hb normal > 13 mg/dL. Leucocitos en sangre periferica: leucocitosis > 11000 cél/ml; leucopenia < 4000 cél/ml, normal 4000 a 11000 cél/ml. Sodio: hiponatremia (Na < 135 mmol/L); hipernatremia (Na > 145 mmol/L), normal (135 a 145 mmol/L). ALT/TGP: ALT normal (< 33 U/L); ALT elevada hasta 5 veces 33 a 165 U/L; ALT mayor a 5 veces (> 165 U/L).

Se logró la identificación de *M. tuberculosis* en 26 pacientes, en 12 de estos fue disponible la prueba de resistencia a la rifampicina por GeneXpert MTB/RIF; en 1 caso se detectó TB MDR en un paciente de 49 años VIH negativo con antecedente de TB pulmonar tratada, y recibió tratamiento con un régimen antituberculoso de segunda línea, sin embargo, fallece.

Tabla 5. Resultado de LCR en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018.

Líquido cefalorraquídeo	No (%)
- Presión de apertura (media: 27,8 cm/H20) <ul style="list-style-type: none"> o Mayor a 18 cm/H20 	26/43 (60,5)
- Aspecto <ul style="list-style-type: none"> o Agua de roca o Ligeramente turbia o Turbia o Hemorrágico 	38/79 (48,1) 31/79 (39,2) 8/79 (10,1) 2/79 (2,5)
- Proteínas (media: 260,9 mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> o 45 a 100 mg/dL o 100 a 500 mg/dL o Mayor a 500 mg/dL 	9/76 (11,8) 53/76 (69,7) 8/76 (10,5)
- Glucorraquia (media: 35,4 mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> o Menor a 40 mg/dL 	53/77 (68,8)
- Leucocitos (media 217 células/ml) <ul style="list-style-type: none"> o Predominio Linfocitos entre 60 y 90% o Predominio Linfocitos mayor a 90% 	14/72 (19,4) 55/72 (76,4)
- Tinción de Zielh Nelsen positivo	0/71 (0)
- Cultivo <i>M. tuberculosis</i> positivo	18/67 (26,9)
- Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos positiva para <i>M. tuberculosis</i> <ul style="list-style-type: none"> o PCR convencional positiva o GeneXpert MTB/RIF positiva 	15/44 (34,1) 3/18 (16,7) 12/26 (46,2)
- Adenosin deaminasa (media 8,4 u/L) <ul style="list-style-type: none"> o Menor a 5 u/L o Entre 5 y 10 u/L o Mayor a 10 u/L 	24/61 (39,3) 19/61 (31,1) 18/61 (29,5)

10.4. Características radiológicas

Se realizó tomografía cerebral a los 82 pacientes, con adición de IRM cerebral en 49 (59,8%) de los casos. Se identificó al menos un hallazgo patológico sugestivo de MTB en 62 pacientes (75,6%) (tabla 6).

Tabla 6. Hallazgos en la neuroimagen en una población con TBM en Pereira 2012 a 2018

Hallazgo neuroimagen. n: 82.	No (%)
- Realce meníngeo	19 (23,2)
- Realce cisternas basales	4 (4,9)
- Hidrocefalia	26 (31,7)
- Tuberculoma	21 (25,6)
- Infarto periventricular	26 (31,7)

En los pacientes con hidrocefalia los síntomas (cefalea, emesis, fiebre, convulsión), el tiempo de evolución y la edad no presentaron diferencia significativa comparado con pacientes sin hidrocefalia, pero si hubo diferencia en la presencia de confusión (55,4% vs 100%; $p: 0,000$) y alteración del estado de consciencia (44,6% vs 84,6%; $p 0,001$). En pacientes con tuberculomas, el 18% presentó convulsiones comparado con el 19% de pacientes sin tuberculoma, no hubo diferencia significativa ($p: 0,917$).

Se realizaron 7 IRM de medula espinal, con hallazgo sugestivo de compromiso espinal por *M tuberculosis* en 5 de estos (6,1% del total de los pacientes) con la siguiente distribución de hallazgos: 1 con tuberculoma espinal, 3 mielitis tuberculosa y 1 con leptomeningitis granulomatosa.

En 81 pacientes se realizó radiografía de tórax, siendo normal en 38 (46,9%), con signos de tuberculosis miliar en 9 (11,1%) y signos anormales compatible con tuberculosis en 34 (42%); a 25 pacientes fue realizado una tomografía de tórax y/o abdomen documentando anomalía sugestiva de tuberculosis u otra coinfección en 100% de ellos.

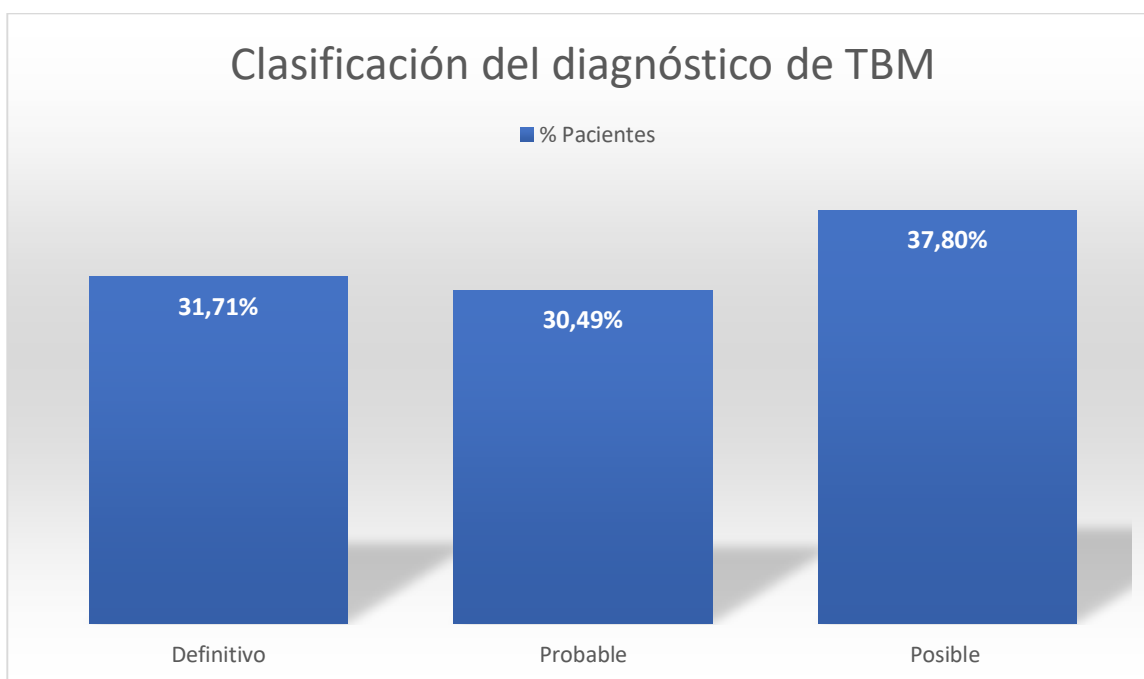
En 36 pacientes se solicitó de baciloscopia para identificación de *M. tuberculosis* en un sitio diferente del SNC, de las cuales 20 fueron en esputo, 11 en lavado broncoalveolar, 3 en pleura y 2 en lavado gástrico. En 24 de las muestras se solicitó adicionalmente cultivo, y la identificación por PCR fue realizado a 13 de estas muestras. Con lo anterior se logró aislamiento del *M. tuberculosis* en 12/36 (33,3%) de los pacientes.

10.5. Diagnóstico y escala de gravedad

Basado en la escala de probabilidad propuesta por Thwaites y cols, el 97,3% de los casos tenían alta probabilidad con un puntaje menor o igual a 4.

De acuerdo con la propuesta para la definición uniforme de casos de MTB para estudios de investigación clínica, se logró un diagnóstico definitivo (biopsia, cultivo en LCR y/o NAT en LCR positiva para *M. tuberculosis*) en 26 pacientes (figura 4).

Figura 4. Clasificación del diagnóstico según la definición uniforme de casos de meningitis tuberculosa para investigación clínica en una población con TBM en Pereira, 2012 -2018.



A partir del año 2016 se inició el uso de GeneXpert MTB/RIF y puede observarse un aumento en los casos confirmados de TBM (tabla 7), con aumento también en la mortalidad en comparación con los años previos (60,5% vs 35,9%; p: 0,026).

Tabla 7. Clasificación de la TBM desde el inicio de uso de GeneXpert MTB/RIF (año 2016) en una población con MTB en Pereira, 2012 - 2018.

Fecha	Definitiva	Probable	Posible
01/01/12 a 31/12/15	7 (17,9%)	12 (30,8%)	20 (51,3%%)
01/01/16 a 31/12/18	19 (44,2%)	13 (30,2%)	11 (25,6%)

Por estadio de gravedad de la TBM según la escala del MRC al momento del ingreso el 66% de los pacientes se encontraban en grado 2 y 3; y este no fue diferente en los pacientes con tiempo de evolución de los síntomas menor y mayor de 7 días (p: 0,636) (figura 5 y 6).

Figura 5. Gravedad según escala MRC en una población con TBM en Pereira, 2012 - 2018.

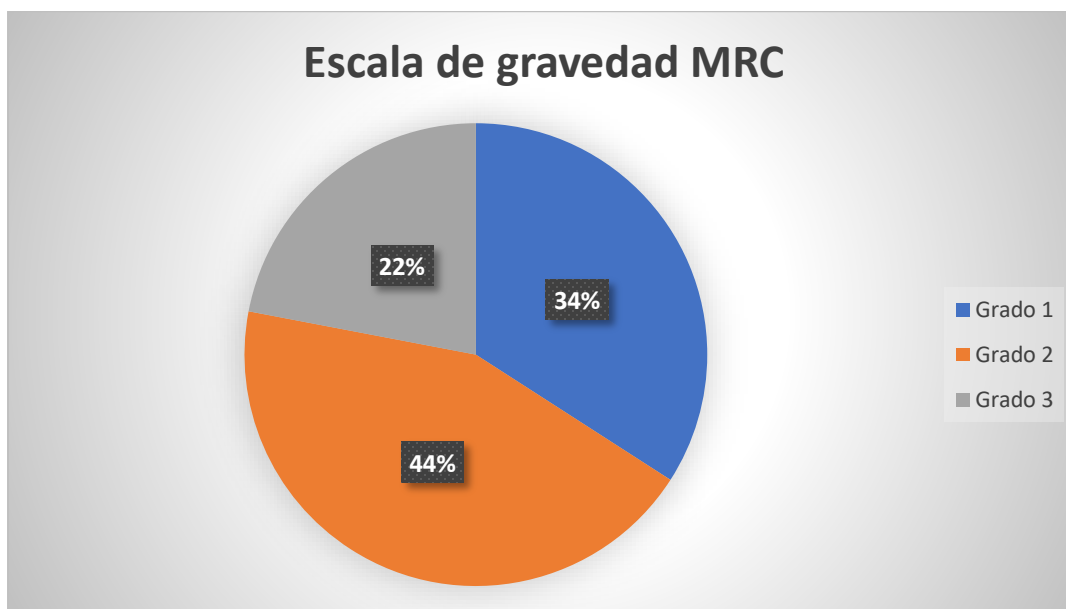
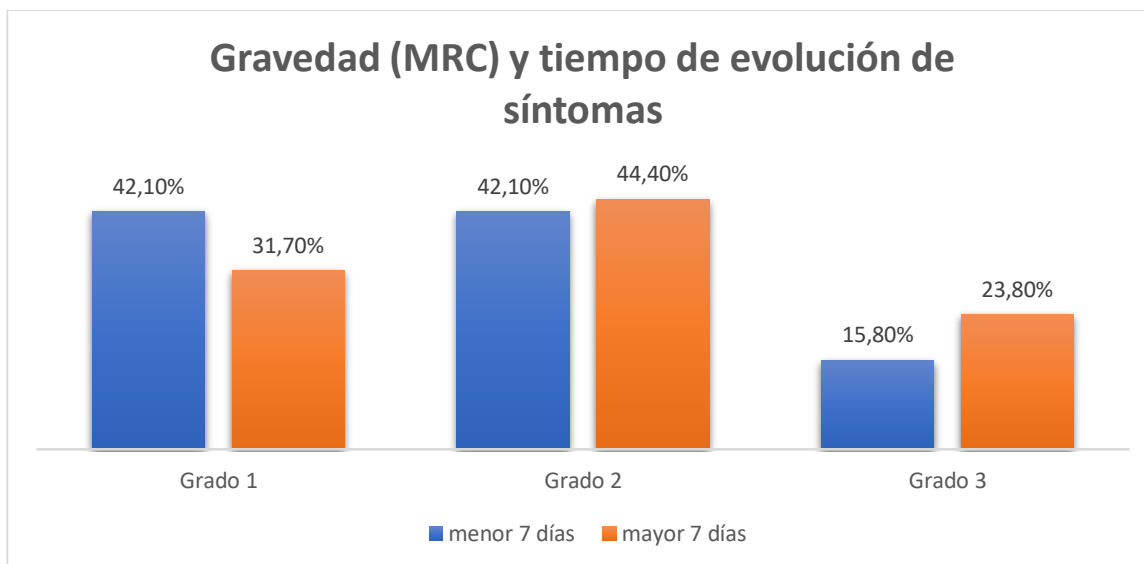


Figura 6. Escala de gravedad por MRC y tiempo de evolución de síntomas en una población con TBM en Pereira, 2012 - 2018.



10.6. Características de la población VIH positiva

Comparados con los pacientes VIH negativos, los pacientes VIH positivos eran más jóvenes, presentaban en mayor frecuencia estrato socioeconómico bajo, tos, pérdida de

peso y consumo de sustancias psicoactivas (tabla 8). No hubo diferencias cuando se compararon los signos clínicos incluido la escala de Glasgow y la presencia de deficit focal. Por escala de gravedad a la admisión, los pacientes VIH positivos con MRC grado 2 y 3 fueron 32 (70,2%) comparado con 22 (59,5%) pacientes VIH negativos ($p= 0,503$). Los valores de presión de apertura, proteinorraquia, glucorraquia y linfocitos en el LCR no tuvieron diferencias significativas. En cuanto a las neuroimágenes, en los pacientes con VIH fue menos probable de encontrar realce en cisternas basales y leptomeningeo.

Tabla 8. Características clínicas, demográficas, de laboratorio e imágenes por estado VIH en una población con TBM en Pereira, 2012 – 2018.

	Total n: 82	VIH positivo	VIH negativo	p*
Edad (media)	43,6 (19-77)	39,38 (20-66)	48,76 (19-77)	0,006
Hombres (%)	61	36 (80,0%)	25 (67,6%)	0,199
Estrato				0,043
- habitante de calle	8 (9,8%)	6 (13,3%)	2 (5,4%)	
- estrato bajo	57 (69,5%)	34 (75,6%)	23 (62,2%)	
- medio -alto	17 (20,7%)	5 (11,1%)	12 (32,4%)	
Tiempo desde inicio de síntomas				0,5
> 7 días	52 (63,4%)	30 (66,7%)	22 (59,5%)	
< 7 días	30 (36,6%)	15 (33,3%)	15 (40,5%)	
Cefalea	58 (70,7%)	30 (66,7%)	28 (75,7%)	0,372
Fiebre	46 (56,1%)	26 (57,8%)	20 (54,1%)	0,735
Convulsión	15 (18,3%)	8 (17,8%)	7 (18,9%)	0,894
Emesis	32 (39,0%)	17 (37,8%)	15 (40,5%)	0,799
Confusión	57 (69,5%)	29 (64,4%)	28 (75,7%)	0,272
Pérdida de peso	34 (41,5%)	24 (53,3%)	10 (27,0%)	0,016
Sudoración	7 (8,5%)	5 (11,1%)	2 (5,4%)	0,358
Tos	20 (24,4%)	15 (33,3%)	5 (13,5%)	0,038
IMC (media)	21,6	21,05	22,4	0,097
Glasgow menor de 15	41 (50%)	25 (55,6%)	16 (43,2%)	0,267
Estado consciencia alterado	47 (57,3%)	23 (51,1%)	24 (64,9%)	0,210
Rigidez nuchal	40 (48,8%)	21 (46,7%)	19 (51,4%)	0,673
Déficit focal	22 (26,8%)	13 (28,9%)	9 (24,3%)	0,642
Pares craneales afectados	9 (11%)	5 (11,1%)	4 (10,8%)	1,0
Perdida visual	11 (13,4%)	6 (13,3%)	5 (13,5%)	0,981
Adenopatías	11 (13,6%)	9 (20,0%)	2 (5,6%)	0,059
Ap de TB	7 (8,5%)	3 (6,7%)	4 (10,8%)	0,504
Ap de alcohol	13 (16,3%)	9 (20,0%)	4 (11,4%)	0,303
Ap consumo SPA	21 (25,9%)	16 (35,6%)	5 (13,9%)	0,027
Escala de Gravedad				0,503
- Grado 1	28 (34,1%)	13 (28,9%)	15 (40,5%)	
- Grado 2	36 (43,9%)	22 (48,9%)	14 (37,8%)	
- Grado 3	18 (22,0%)	10 (22,2%)	8 (21,6%)	
Hemoglobina (media) g/dL	11,85	11,35	12,43	0,035
Leucocitos				0,001
- Leucopenia	14 (17,1%)	13 (28,9%)	1 (2,7%)	
- Normal	45 (54,9%)	25 (55,6%)	20 (54,1%)	
- leucocitosis	23 (28,0%)	7 (15,6%)	16 (43,2%)	
Sodio				0,073
- Hiponatremia	37 (45,7%)	25 (55,6%)	12 (33,3%)	
- Normal	38 (46,9%)	16 (35,6%)	22 (61,1%)	
- Hipernatremia	6 (7,4%)	4 (8,9%)	2 (5,6%)	

ALT (media) mg/dL	42,91	49,86	34,33	0,040
Rx de tórax				0,732
- Anormal	34 (42%)	18 (40,9%)	16 (43,2%)	
- Patrón miliar	9 (11,1%)	6 (13,6%)	3 (8,1%)	
Presión apertura LCR > 18 cm H2O	26 (60,5%)	12 (54,5%)	14 (66,7%)	0,416
Glucorraquia <40	54 (70,1%)	29 (69%)	25 (71,4%)	0,820
Proteinorraquia > 100	61 (80,3%)	32 (78%)	29 (82,9%)	0,6
Leucocitos en LCR < 10 cel/ml	16 (20,5%)	8 (18,6%)	8 (22,9%)	0,644
% Linfocitos LCR < 90	32 (44,4%)	19 (47,5%)	13 (40,6%)	0,560
Cultivo TBC positivo en LCR	18 (24,7%)	10 (26,3%)	8 (22,9%)	0,856
PCR TB positivo en LCR	15 (19,7%)	8 (19,5%)	7 (20,0%)	0,908
Realce leptomenigeo	19 (23,2%)	5 (11,1%)	14 (37,8%)	0,004
Realce cisternas basales	4 (4,9%)	0 (0,0%)	4 (10,8%)	0,024
Hidrocefalia	26 (31,7%)	14 (31,1%)	12 (32,4%)	0,898
Tuberculomas	21 (25,6%)	15 (33,3%)	6 (16,2%)	0,077
Infarto periventricular	26 (31,7%)	13 (28,9%)	13 (35,1%)	0,545
Mortalidad	40 (48,8%)	25 (55,6%)	15 (40,5%)	0,176
Reingreso	21 (50,0%)	10 (50,0%)	11 (50,0%)	1,0

*Valor de p por Chi-cuadrado, significancia estadística < 0,005.

Con relación al ADA, este no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes VIH positivos y VIH negativos (media ADA 9,76 vs 6,76; p: 0,147), ni cuando se estratificó por diagnósticos posible, probable y definitivo (tabla 9).

Tabla 9. ADA y clasificación diagnóstica en pacientes VIH positivo y negativo en una población con MTB en Pereira, 2012 – 2018.

	Posible			Probable			Definitivo		
	VIH +	VIH -	p	VIH +	VIH -	p	VIH +	VIH -	p*
ADA negativo (<5 U/L)	3 (33,3%)	9 (64,3%)	0,214	5 (35,7%)	1 (16,7%)	0,613	5 (50%)	3 (37,5%)	0,664
ADA positivo	6 (66,7%)	5 (35,7%)		9 (64,3%)	5 (83,3%)		5 (50%)	5 (62,5%)	

*Valor de p por Chi-cuadrado, significancia estadística < 0,005.

10.7. Características del tratamiento

La mediana de tiempo hasta inicio de tratamiento anti tubercuoso desde el ingreso hospitalario fue de 6 días, (rango 1 a 91 días); por su parte, la mediana de tiempo hasta inicio de tratamiento con esteroides fue de 5 días, con un rango de 0 a 72 días. El tratamiento incluía una combinación estándar de cuatro medicamentos (isoniazida,

rifampicina, pirazinamida y etambutol) y fue administrado en 78/82 pacientes (95,1%). 70/82 pacientes recibieron también tratamiento con esteroide (85,4%). 10/82 de los pacientes recibieron tratamiento con ASA (12,2%). 4 pacientes no recibieron tratamiento antituberculoso porque ellos murieron tempranamente luego de la hospitalización (3 pacientes) o antes de la sospecha diagnóstica (1 paciente).

El tratamiento antituberculoso fue suspendido en 3 casos, 2 de estos por hepatopatía de origen multifactorial; y en 1 caso fue suspendido por un diagnóstico alternativo reiniciándolo poco tiempo después. 1 paciente recibió manejo antituberculoso con régimen de segunda línea por confirmación de TB-MDR.

Entre los pacientes se constató deterioro desde el inicio del tratamiento antituberculoso en 33 pacientes, 24 de estos presentaron disminución del Glasgow, llegando a estado de coma 16 pacientes. 4 pacientes desarrollaron convulsiones y 5 presentaron nuevo déficit focal y ACV.

10.8. Mortalidad y reingreso

La mortalidad intrahospitalaria fue de 48,8% (40/82). Las variables asociadas con mortalidad que presentaron significancia estadística en el análisis bivariado fueron la confusión, la alteración del estado de consciencia, rigidez de nuca, Glasgow menor de 15, el cultivo para *M. tuberculosis* positivo en LCR, hidrocefalia, tuberculoma y no uso de esteroide (tabla 10). El tiempo hasta inicio de tratamiento fue menor en el grupo con desenlace de mortalidad (mediana 5,5 días vs 7 días). El estado de VIH positivo no fue relacionado con mayor mortalidad; y entre estos pacientes VIH positivos, el conteo de CD4 no representó un riesgo adicional, al igual que haber recibido tratamiento para una coinfección no fue relacionada con mayor mortalidad en pacientes VIH positivos (55,6% vs 55,6%; p 1,0).

Tabla 10. Análisis bivariado con estado al egreso en una población con TBM en Pereira, 2012 – 2018.

Variable	Muerto	Vivo	p*
Edad mayor de 40 años	27 (67,5%)	20 (47,6%)	0,069
Hombres	29 (72,5%)	32 (76,2%)	0,702
Procedencia rural	9 (22,5%)	7 (16,7%)	0,505
Estrato socioeconómico bajo	31(77,5%)	26 (61,9%)	0,195
Síntomas mayor de 7 días	30 (75%)	33 (78,6%)	0,702
Cefalea	24 (60%)	34 (81%)	0,037
Fiebre	25 (62,5%)	21 (50%)	0,254
Convulsión	7 (17,5%)	8 (19%)	0,856
Emesis	12 (30%)	20 (47,6%)	0,102
Confusión	34 (85%)	23 (54,8%)	0,003
Estado de consciencia alterado	28 (70%)	19 (45,2%)	0,023
Pérdida de peso	18 (45%)	16 (38,1%)	0,526
Diaforesis	1 (2,5%)	6 (14,3%)	0,110
Tos	11 (27,5%)	9 (21,4%)	0,522
IMC menor de 20	14 (37,8%)	8 (23,5%)	0,193
Temperatura mayor de 38 grados	4 (10,8%)	4 (10,5%)	1,0
Rigidez de nuca	24 (60%)	16 (38,1%)	0,047
Glasgow menor de 15	27 (67,5%)	14 (33,3%)	0,002
Deficit focal	11 (27,5%)	11 (26,2%)	0,894
Par craneal afectado	3 (7,5%)	6 (14,3%)	0,326
Pérdida visual	5 (12,5%)	6 (14,3%)	0,813
Adenopatía	6 (15%)	5 (12,2%)	0,713
BMRC III	11 (27,5%)	7 (16,7%)	0,236
VIH	25 (62,5%)	20 (47,6%)	0,176
VIH con CD4 menor de 200 cel/ml	16 (88,9%)	17 (89,5%)	0,954
VIH con CD4 menor de 50 cel/ml	3 (16,7%)	7 (36,8%)	0,269
Alcohol	6 (15%)	7 (17,5%)	0,762
Tabaco	14 (35%)	10 (24,4%)	0,296
Uso de SPA	11 (27,5%)	10 (24,4%)	0,749
TB fuera del SNC	7 (38,9%)	5 (31,3%)	0,642
Hiponatremia	18 (45%)	19 (46,3%)	0,904
Leucocitosis	10 (25%)	13 (31%)	0,549

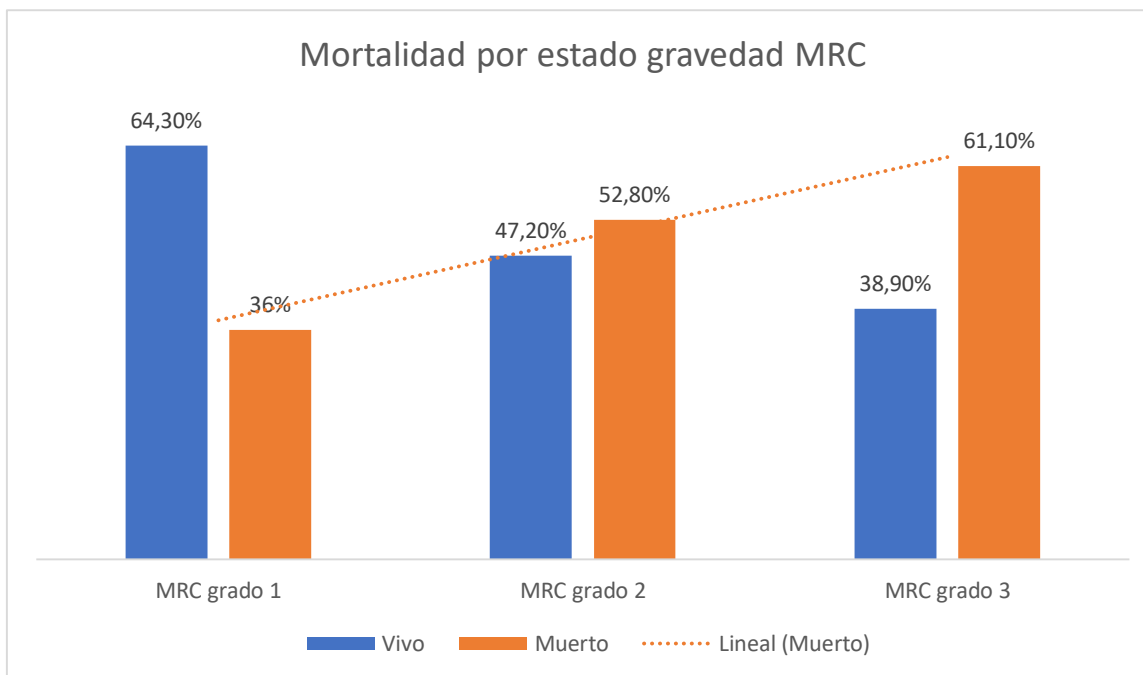
Hb menor de 10 g/dL	10 (25%)	9 (21,4%)	0,702
Presión apertura LCR >18 cm H2O	13 (59,1%)	13 (61,9%)	0,850
Aspecto LCR claro	21 (55,3%)	17 (41,5%)	0,220
Glucorraquia <40	26 (70,3%)	28 (70%)	0,979
Proteinorraquia > 100	7 (19,4%)	8 (20%)	0,952
Leucocitos >500	4 (10,5%)	3 (7,5%)	0,708
% Linfocitos <90	13 (38,2%)	19 (50%)	0,316
ADA mayor de 10 U/L	10 (35,7%)	8 (24,2%)	0,328
Cultivo LCR positivo	12 (40%)	6 (16,2%)	0,029
Rx de tórax anormal	24 (60%)	19 (45,2%)	0,289
DM	5 (12,5%)	3 (7,1%)	0,477
Realce leptomeningeo	5 (12,5%)	14 (33,3%)	0,025
Realce cisternas basales	1 (2,5%)	3 (7,1%)	0,616
Hidrocefalia	19 (47,5%)	7 (16,7%)	0,003
Tuberculoma	6 (15%)	15 (35,7%)	0,032
Infarto	13 (32,5%)	13 (31%)	0,880
Procedimiento quirúrgico	7 (17,5%)	7 (16,7%)	0,920
No uso de ASA	37 (92,5%)	35 (83,3%)	0,205
No uso de Esteroide	9 (22,5%)	3 (7,1%)	0,049
Tiempo hasta inicio de RHZE menor de 3 días	14 (38,9%)	12 (29,3%)	0,373

*Valor de p por Chi-cuadrado, significancia estadística < 0,005.

Con relación a la mortalidad por estadio de gravedad según la escala MRC, hubo incremento en la mortalidad en los estadios mas avanzados sin embargo no presentó diferencia estadísticamente significativa (p: 0,198) (figura 7).

En los pacientes VIH positivo tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad por estadio de gravedad (MRC grado 1: 69,2% vivo vs 30,8% muerto; MRC grado 2: 31,8% vivo vs 68,2% muerto; MRC grado 3: 40% vivo vs 60% muerto; p: 0,094).

Figura 7. Mortalidad por estadio de gravedad según la escala MRC en una población con TBM en Pereira, 2012 – 2018.



Un modelo multivariado para explicar la mortalidad intrahospitalaria fue realizado usando la regresión de Poisson. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente asociada con hidrocefalia (IRR 2,32; IC 95% 1,03 – 5,22; $p < 0,0264$).

Un análisis de Kaplan-Meier fue ejecutado para determinar la supervivencia en los pacientes con TBM. La supervivencia en TBM fue significativamente inferior en pacientes con hidrocefalia (figura 8).

De los 42 pacientes que egresaron, 21 (50%) reingresaron, siendo en el 66,6% de las veces por causas relacionadas con la TBM, ya sea no adherencia al tratamiento, progresión de la enfermedad o complicaciones por secuelas tipo convulsión (figura 9).

Figura 8. Análisis de supervivencia en pacientes con TBM e hidrocefalia en Pereira, 2012 – 2018.

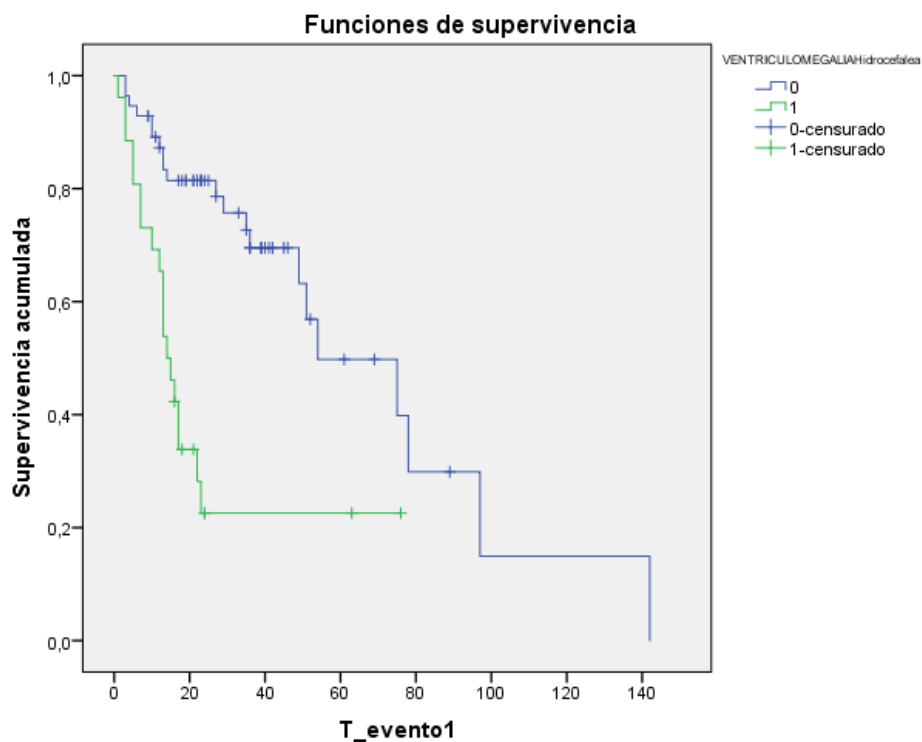
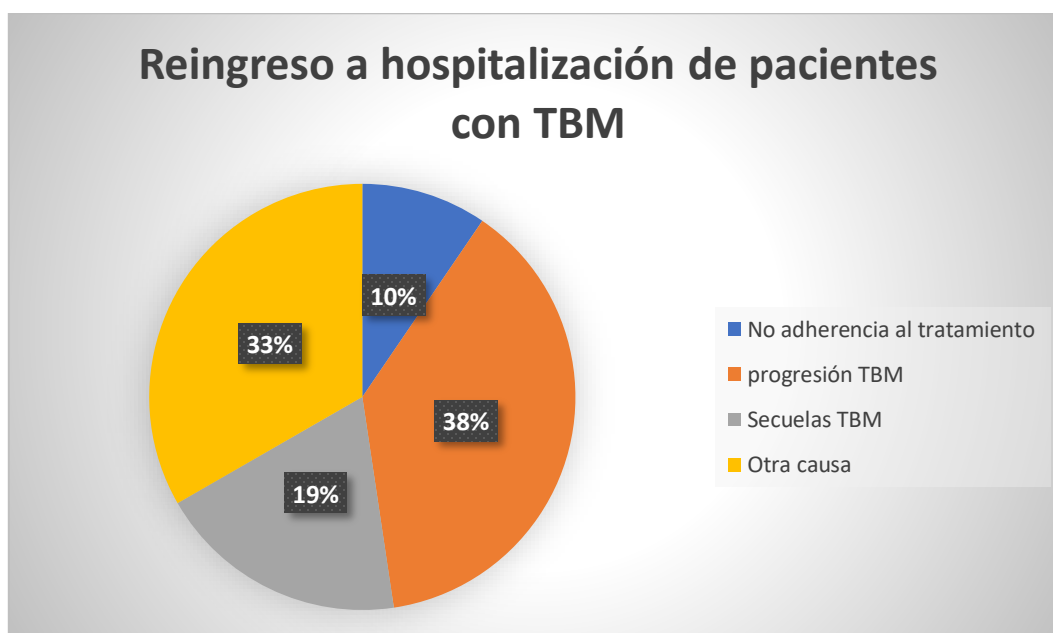


Figura 9. Causas de reingreso a hospitalización en una población con MTB en Pereira, 2012 - 2018.



11. DISCUSIÓN

En nuestro estudio la TBM afectó adultos en todos los grupos de edad, principalmente población joven, con una presentación bimodal demostrando dos picos de mayor incidencia, uno a los 30 y otro a los 50 años, similar al estudio de de Sousa y cols en Brazil (41), donde demostraron una incidencia de casos mayor en el grupo poblacional entre 20 a 39 años, seguido del grupo de 40 a 59 años. La edad promedio en nuestro estudio fue 43,6 años, común a lo observado en otros estudios (40, 42, 43) destacando el hecho que es una enfermedad de adultos jóvenes.

La incidencia en hombres es mayor que en mujeres con una relación Hombre: Mujer de 2,9:1; esta misma observación ha sido encontrada en otras investigaciones (19, 42), y está en relación con un incrementado riesgo en el sexo masculino de adquirir el *M. tuberculosis* por sus roles sociales y/o por diferencias biológicas que modifican la respuesta inmune y lo hacen mas susceptible a la enfermedad (44).

La mayoría de los pacientes pertenecían a un estrato socioeconómico bajo, alcanzando la condición de habitante de calle casi un 10% del total de pacientes. Esta distribución es un reflejo de la relación largamente reconocida entre TB y pobreza, bajos ingresos y desnutrición (14, 45).

La duración de los síntomas hasta el momento de ingreso a hospitalización fue variable con un rango amplio desde 1 día hasta 10 meses, reflejando la heterogeneidad en la presentación de la enfermedad donde los síntomas neurológicos en TBM pueden desarrollarse típicamente de forma insidiosa o rápida similar a la meningitis viral o bacteriana (14, 16). 1 de cada 4 pacientes se presentó con síntomas menor de 7 días de duración, y 1 de cada 4 pacientes tenía meningitis crónica (mayor a 4 semanas). Pese al tiempo de evolución, no hubo diferencia en la prevalencia de síntomas entre los pacientes con duración menor y mayor a 7 días, con excepción de la pérdida de peso la cual fue mayor los pacientes con mayor tiempo de evolución. La escala de coma de Glasgow si bien demostró que a mayor tiempo de evolución hay mas deterioro, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (GCS menor a 15 puntos en 24,4% de pacientes con tiempo de evolución menor a 7 días vs 75,5% con tiempo de evolución mayor a 7 días; p 0,79).

La TBM se presenta con cefalea, fiebre, emesis, alteración el estado de consciencia y rigidez nuchal en alrededor del 40 a 80% de los pacientes (32, 46); de forma semejante, en

nuestro estudio la cefalea fue el síntoma mas común (70,7%), seguido de la alteración del estado de consciencia (57,3%), y fiebre (56,1%). Entre los signos clínicos, la irritación meníngea estuvo presente en casi la mitad de los pacientes (48,8%).

El deficit focal ha sido reportado en 10 a 20% de los casos (47); en nuestro estudio el deficit focal (hemiparesia, hemiplejia y/o afasia) se presentó en 26,8%, reflejando daño parenquimatoso como resultado de infarto, tuberculoma, edema cerebral o exudado infiltrante (48).

Dada la frecuente afectación de las meninges basales y la cisterna ambiens en la TBM la disfunción de nervios craneales es un hallazgo frecuente, siendo los pares craneales VI (abducens), VII (facial), III (oculomotor) y II (óptico) afectados en 30 a 50% (47, 49). En nuestro estudio la parálisis de nervios craneales fue menor (11%), afectando principalmente el VI par, seguido del III y VII par. En el estudio de Sharma y cols, realizado en 158 pacientes VIH negativos con TBM (49), se encontró la afectación de nervios craneales relacionada de forma significativa con pobres resultados, sin embargo no se encontró relación significativa con mortalidad en nuestro estudio.

Una complicación frecuente en TBM es la aparición de convulsiones, la cual ocurrió en 18,3% de nuestros pacientes (aparición temprana), siendo similar a lo reportado en el estudio de Misra y cols (50), donde las convulsiones ocurrieron en 34,2% de los pacientes (10,1% aparición temprana y 24,1% aparición tardía – posterior a 1 mes). En este mismo registro las convulsiones tempranas fueron asociadas con irritación meníngea y no afectó la mortalidad, similar a nuestros hallazgos.

Deficit visual fue presentado en 13,4% de los pacientes en nuestro estudio, similar a los hallazgos en el estudio de Maheswari y cols (42). La prevalencia de deficit visual incrementa cuando se realiza una evaluación oftalmológica detallada como en el estudio de Verma y cols, donde se realizó adicionalmente tomografía de coherencia óptica encontrando deficit visual en 23,7% de los pacientes con TBM (21). Sinha y cols, reportaron alteraciones visuales en 1 de cada 4 pacientes con TBM debido principalmente a aracnoiditis optoquiasmática y tuberculoma optoquiasmático (51). En este mismo estudio, la alteración visual se correlacionó con muerte y discapacidad severa, por tanto, resulta importante una adecuada evaluación oftalmológica dado su alta prevalencia y bajo reporte de síntomas visuales por parte de los pacientes.

24,4% de pacientes tenían tos y 13,4% linfadenopatía cervical, ambos son indicativos de TB extra SNC y ayudan al diagnóstico de TBM, principalmente en población VIH positiva como lo demostró Karstaedt y cols (52), por lo cual deben buscarse activamente.

En adultos, el VIH es el principal factor de riesgo documentado para la TBM (17), seguido de enfermedades que condicionan inmunosupresión o tratamiento con corticoides y anti-TNF (4, 14). En nuestro estudio 14,6% de los pacientes (12/82) tenían inmunosupresión por condiciones tales como DM, cáncer, corticoide o quimioterapia y 54,9% (45/82) por VIH. Ningún paciente se encontraba recibiendo anti-TNF.

Un gran número de pacientes con TBM tienen tuberculosis diseminada con afectación de órganos adicionales, mas frecuentemente el pulmón, muchos de los cuales tienen también tuberculosis miliar. La radiografía de tórax muestra hallazgos de tuberculosis pulmonar previa o activa en 50% de los casos (32), aunque estos hallazgos pierden especificidad en escenarios de alta prevalencia de tuberculosis, la tuberculosis miliar fuertemente sugiere afectación multiórgano (47). Radiografía de tórax fue realizada en 100% de los pacientes en nuestro estudio demostrando hallazgos anormales en 53,1% de los casos (tuberculosis miliar en 11,1% y anomalía sugestiva de tuberculosis en 42%). Tomografías de tórax fueron realizadas a aquellos pacientes con hallazgos radiográficos anormales y en el 100% de ellas se evidenció un patrón sugestivo de tuberculosis u otra infección.

En el estudio de Ingole y cols, demostró que el 20,2% de los pacientes con TBM tenían tuberculosis diseminada definida por evidencia de tuberculosis en uno o mas sitios diferentes del SNC (26). En nuestro estudio no es posible determinar el porcentaje de pacientes con tuberculosis diseminada dado que muy bajo porcentaje de los pacientes (44%) se realizaron pruebas de aislamiento microbiológico para la identificación del *M. tuberculosis* por fuera del SNC. Con los estudios realizados fuera del SNC (baciloscopia en esputo y LBA) se logró la identificación de *M tuberculosis* en muestra pulmonar en 12 de 36 (33%) pacientes. En la investigación de Michael Riste y cols en pacientes con TBM, se encontró que cuando una estrategia de realización de imagen pulmonar seguida de toma de muestras respiratorias de forma invasiva (LBA y/o biopsia pleural), el *M tuberculosis* fue cultivado en 89% de los pacientes, permitiendo un mas alto número de confirmaciones microbiológicas comparado con los pacientes a los que no se tomaron muestras invasivas en los cuales fue detectado en 38% de los pacientes (27). En este mismo registro, 30% de los pacientes tenían radiografía de tórax anormal y 68% tenían algún hallazgo en la

tomografía de tórax compatible con tuberculosis, la mitad de estos últimos con radiografía de tórax normal. En adición, un diagnóstico por biopsia debe ser intentado siempre que sea posible en algún sitio extra SNC (pulmón, fluido gástrico, nódulo linfático, hígado, medula ósea) (46), sin embargo, en nuestro estudio en ningún paciente se realizó diagnóstico por este medio dado el bajo porcentaje de biopsias realizadas (6%). Con base en lo anterior y teniendo en cuenta que en pacientes con sospecha de TBM la enfermedad por tuberculosis por fuera del SNC es común, especialmente en población VIH, se sugiere una búsqueda de tuberculosis por fuera del SNC la cual debería incluir radiografía y tomografía de tórax, baciloscopia, lavado broncoalveolar y toma de biopsia en la medida de lo posible; esta estrategia permite mejorar el aislamiento microbiológico y es un importante criterio en TBM.

En nuestro estudio la presión de apertura media en la punción lumbar fue de 27,8 cm de H₂O. 60,5% de los pacientes tenían aumento de la presión intracraneal (>18 cm H₂O), similar a lo demostrado por Luo y cols (53). Los pacientes con aumento de la presión intracraneal por lo general exhiben una enfermedad avanzada donde el edema cerebral, hidrocefalia, infartos y exudado basal contribuyen a la patogénesis del aumento de la presión (54).

El análisis del LCR típicamente muestra una pleocitosis linfocítica, con un promedio de 200 leucocitos (rango 10 a 1000 cel/ml) con predominio de linfocitos; hipogluorraquia típicamente menor de 45 mg/dL en 80 a 90% de los casos e hiperproteinemia de 100 a 500 mg/dL en la mayoría de los pacientes (14, 15, 17, 55). En nuestro estudio la media de gluorraquia fue de 35,4 mg/dL, media de proteinorraquia 260,9 mg/dL y la media del recuento de leucocitos fue de 217 células/ml. El 68,8% presentó niveles de glucosa menor de 40 mg/dL. 92% tenían proteinorraquia mayor de 45 mg/dL y hubo predominio de linfocitos en 96% de los casos. Hallazgos similares han sido reportados por varios autores (40, 53, 56-58)

El “gold estándar” para el diagnóstico definitivo de TBM es la detección del bacilo tuberculoso en LCR o biopsia por medio de tinción directa, cultivo o amplificación de ácidos nucleicos (NAT); sin embargo, esto se logra en un bajo porcentaje de pacientes (14, 47). En nuestro estudio la tinción de Ziehl-Neelsen en LCR no resultó positiva en ningún caso. Este resultado es concordante con lo descrito previamente donde se ha visto un muy bajo rendimiento de esta prueba (6, 28, 42, 53). Una excepción es el estudio de Thwaites y cols donde realizaron pruebas de Ziehl-Neelsen en LCR a 132 pacientes con TBM y reportaron una tasa de detección en 58% (59). El estudio observó que un volumen de LCR > 6 ml era

un factor independiente asociado con confirmación microbiológica, mientras que un promedio de tiempo de microscopía de 30 minutos y pruebas repetidas ayudan a mejorar la tasa de detección. Una pequeña cantidad de volumen de LCR y el poco tiempo destinado a la observación directa por microscopía pueden ser las principales razones para la baja tasa de positividad observada en nuestro estudio. Un rendimiento bajo también presentó el cultivo para *M. tuberculosis* en nuestro estudio, el cual resultó positivo en 26,9%, siendo menor a lo reportado en otros estudios donde la positividad del cultivo varía desde 36 a 80% (12, 46, 59-61). Dada esta baja sensibilidad, el cultivo debe ser complementado con pruebas moleculares y bioquímicas. En nuestro estudio se realizó 44 pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el *M. tuberculosis* en LCR (18 PCR convencional y 26 GeneXpert MTB/RIF), estas resultaron positivas en 34,1%. 40 pacientes contaban con cultivo y NAT, entre estos se evidenció que la NAT fue positiva en 71,4% de los pacientes con cultivo positivo y de forma llamativa, la NAT fue positiva en 15,4% de los pacientes con cultivo negativo en LCR. De acuerdo con el tipo de NAT, la tasa de positividad general para PCR convencional fue 16,7% y para GeneXpert MTB/RIF 46,2% (90% sensibilidad frente a cultivo positivo), confirmando que esta última es superior en rendimiento (60), si bien, el resultado de ambas pruebas resultó menor a lo reportado en la literatura donde la positividad para PCR convencional es alrededor del 50% (8, 62) y para GeneXpert MTB/RIF 60% (34, 63). El pobre rendimiento de las pruebas de NAT, en especial de la PCR convencional, hace que estas sean consideradas pruebas confirmatorias, pero no pueden descartar la TBM, por lo anterior se enfatiza que una prueba de NAT negativa no excluye el diagnóstico de TBM y por lo tanto no obvia la necesidad de tratamiento si la sospecha clínica es alta (60).

La biopsia puede ser una prueba auxiliar para pacientes con lesiones únicas o meningitis crónica que tienen cultivos persistentemente negativos (14), en nuestro estudio 4 biopsias cerebrales resultaron con hallazgos sugestivos de infección por *M. tuberculosis*, 3 de los cuales tenían cultivos en LCR negativos.

El incremento en la incidencia de cepas de *M. tuberculosis* multidrogorresistente (MDR) o extensivamente resistente (XDR) pone al médico en constante alerta para su sospecha y detección dado que el régimen de tratamiento es diferente. Factores de riesgo reportados en la literatura para TB-MDR incluyen previo tratamiento para tuberculosis, infección con VIH, tuberculosis pulmonar cavitaria y alta carga de bacilos en la baciloscopia (64). En nuestro estudio, 1 paciente de 49 años VIH negativo con antecedente de tuberculosis

pulmonar tratada se logró aislamiento de *M. tuberculosis* con prueba de resistencia a la rifampicina positiva requiriendo modificación del tratamiento de acuerdo los resultados de sensibilidad, sin embargo, este paciente falleció. Debido a la baja disponibilidad de pruebas de sensibilidad a fármacos por cultivo o PCR en este estudio, es posible que otros casos de TB-MDR no fueran reconocidos, impactando negativamente la mortalidad (65, 66).

El nivel de actividad de la ADA ha sido utilizado para confirmar o descartar la TBM (67). Estudios previos han validado el nivel del ADA con diferentes puntos de corte para distinguir entre TBM y meningitis no tuberculosa (68-71). En nuestro estudio se realizó medición de ADA en 61 pacientes la cual resultó positiva en 60% de los pacientes con una media de 8,4 U/L. El 29,5% de los pacientes tenían un ADA mayor de 10 U/L. De los 26 pacientes que se logró un diagnóstico de TBM definitiva, 18 contaban con niveles de ADA los cuales resultaron positivos (mayor de 5 U/L) en 56% de los casos (50% en VIH positivos y 62,5% en VIH negativos). La sensibilidad resultante con el ADA respecto al diagnóstico definitivo es del 56%. En el 2010 Tuon y cols en una revisión sistemática de la literatura donde 13 estudios fueron incluidos, 2 de los cuales incluían población VIH, con un total de 380 pacientes con meningitis tuberculosa y sus controles (diagnosticados con otros tipos de meningitis), la sensibilidad y especificidad fueron calculados en diferentes puntos de corte encontrando que con un nivel de ADA de 5 U/L la sensibilidad era del 88% y la especificidad del 86%, aunque los valores entre 4 a 8 U/L fueron insuficientes para confirmar o descartar la enfermedad. Valores menores de 4 U/L aumentan la sensibilidad pero disminuye la especificidad y viceversa cuando los valores son mayores a 8 U/L (72). Con base en nuestros resultados los niveles de ADA con punto de corte en 5 U/L, no confirman confiablemente la meningitis tuberculosa, menor aún en los pacientes VIH positivos, donde ya se ha visto que los niveles de ADA tienen una utilidad limitada para soportar o descartar la TBM (5).

Si bien la tomografía y la IRM cerebral demuestran hallazgos típicos en TBM y resultan importantes para el diagnóstico temprano, ninguna de las dos modalidades distingue de forma completa las lesiones de TBM de las producidas por hongos, bacterias, sarcoidosis o malignidad (55). Los hallazgos determinantes de TBM en neuroimágenes incluyen el exudado y realce meníngeo basal, hidrocefalia e infartos periventriculares (triada característica). Estos tres hallazgos junto con los tuberculomas son las cuatro lesiones más comúnmente vistas en TBM (46). Estas manifestaciones pueden ocurrir solas o en combinación y pueden no ser detectadas hasta estadios avanzados (46). En nuestro

estudio se realizó TAC cerebral en 33 pacientes (40,2%) y TAC más IRM cerebral en 49 pacientes (59,8%). Se identificó al menos un hallazgo patológico sugestivo de TBM en 62 pacientes (75,6%), de los cuales 38,7% tenían mas de un hallazgo. La lesión mas común fue hidrocefalia (31,7%) e infarto periventricular (31,7%), seguido de tuberculoma (25,6%) y realce meníngeo (23,2%). Esta tasa de detección de hallazgos es similar a lo reportado en estudios previos (12), donde la hidrocefalia es un hallazgo frecuente (42 a 65% de los pacientes) (73, 74) y se relaciona con impacto desfavorable en el pronóstico y aumento de la mortalidad. En un estudio realizado en 2013, la hidrocefalia fue asociado con avanzado estadio de la enfermedad y relacionado significativamente con alteraciones visuales, parálisis de nervio craneales y exudado basal (74).

Los infartos en TBM ocurren en 8 a 44% de los pacientes (12, 22, 73). La mayoría de los infartos en TBM son bilaterales, múltiples, y localizados en los ganglios basales y región anterior del tálamo, no obstante, isquemia cortical es posible y no es un hallazgo infrecuente que se correlaciona con deficit neurológico focal (46). Esta relación no fue evidenciada en nuestro estudio dado que solo se consideró el hallazgo de infartos periventriculares como signos de TBM.

El realce meníngeo basal se observa hasta en 8 a 34% de los pacientes (12, 75) y refleja microabscesos e intensa inflamación de las meninges basales que se traduce en pobres resultados, sin embargo, es llamativo que en nuestro estudio este hallazgo se relacionó significativamente con supervivencia, esta observación requiere ser ampliada por medio de estudios aadicionales con mayor número de pacientes.

Los tuberculomas son lesiones ocupantes de espacio que pueden ocurrir en cualquier parte del SNC en alrededor del 8 a 31% de los pacientes con TBM (12, 14); un tercio de los pacientes tiene lesiones únicas y dos tercios presentan múltiples tuberculomas (76), usualmente menor de 1 cm de diámetro y que rara vez alcanzan más de 8 cm (46). En nuestro estudio, en 21 (25,6%) pacientes se presentaron lesiones compatibles con tuberculoma en la neuroimagen, siendo lesiones múltiples en 61,9% de los casos. Dado que las características del tuberculoma en la neuroimagen varían de acuerdo con el tiempo de evolución de las lesiones (14), haciendo que no haya características patognomónicas, se requiere correlación clínico-patológica para su confirmación y seguimiento radiológico. La ausencia de un adecuado diagnóstico diferencial en nuestro estudio puede explicar la alta prevalencia de lesiones compatibles con tuberculoma, especialmente en los pacientes

VIH positivos. De forma similar a la observación hecha para el realce leptomenígeo, la presencia de tuberculomas también se asociaron con supervivencia.

La TBM puede afectar todas las estructuras en la médula espinal (24). Las manifestaciones intramedulares son la leptomeningitis granulomatosa, el tuberculoma espinal o intradural y la mielitis tuberculosa. Mielitis transversa aguda y mielitis transversa longitudinal extensa han sido también descritos (46). El compromiso simultáneo de tuberculosis intracraneal y espinal ha sido reportado en 3 a 4,91% de los casos (25, 26). En nuestro estudio se realizaron 7 IRM de médula espinal, con hallazgo sugestivo de compromiso por *M. tuberculosis* en 5 de estos (6,1% del total de los pacientes), de estos pacientes, 1 con tuberculoma espinal, 3 mielitis tuberculosa y 1 con leptomeningitis granulomatosa.

Los trastornos de sodio ocurren con frecuencia en pacientes con TBM. En el estudio de Misra y cols, la hiponatremia se presentó en cerca del 45% de los pacientes (77), semejante a nuestro estudio donde la tasa de hiponatremia fue de 45,7%. La fisiopatología de la hiponatremia en TBM no ha sido completamente entendida, entre sus causas principales se cuentan un síndrome cerebral perdedor de sal y el SIADH (17), cuya diferenciación puede ser difícil y resulta importante dado que el tratamiento de ambos es diferente.

Comparado con los pacientes VIH negativos, los pacientes VIH positivo fueron significativamente más jóvenes (edad media 39,3 vs 48,7; $p:0,006$) y de sexo masculino, observación ya realizada por Thwaites y cols (78). En su gran mayoría, los pacientes con diagnóstico previo de VIH no eran adherentes a un régimen de tratamiento. El estrato socioeconómico fue más bajo y hubo con mayor frecuencia consumo de SPA, historia de tos y pérdida de peso, si bien el IMC no presentó diferencia significativa (IMC media 21,05 vs 22,4; $p: 0,097$). Similar a esto, Soria y cols reportaron previamente que sus pacientes VIH positivos tenían significativamente mayor drogadicción e historia de pérdida de peso (40). Otros síntomas (fiebre, cefalea, convulsión, emesis, confusión) y signos (déficit focal, rigidez nuchal, afectación de pares craneales) fueron equivalentes en VIH positivos y negativos, estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios (79-83).

Algunos estudios han reportado una mayor proporción de pacientes VIH positivos con alteración del estado de consciencia comparado con pacientes VIH negativos (40, 84), sin embargo en nuestro estudio no hubo diferencia (51,1% vs 64,9%; $p: 0,210$), otros estudios tampoco encontraron diferencia en este punto (79, 81, 82).

La presencia de adenopatías es mas probable en los pacientes VIH positivos (79), en nuestro estudio hubo mayor prevalencia pero no diferencia estadísticamente significativa (20% vs 5,6%; p: 0,059).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio en TBM y VIH positivo, es mas probable que los pacientes VIH positivo presenten anemia (81), hiponatremia (40), leucopenia, y elevación de enzimas hepáticas (78); de conformidad con lo anterior, en nuestro estudio la media de hemoglobina fue menor en los pacientes VIH positivos (media 11,35 vs 12,43 g/dL; p: 0,035), quienes presentaban tambien menor recuento de leucocitos (leucopenia 28,9% vs 2,7%; p: 0,001) y elevación de la ALT (media 49,8 vs 34,3; p: 0,040), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la presencia de hiponatremia (55,6% vs 33,3%; p: 0,073). En adición, en el LCR la presión de apertura, el nivel de proteínas, glucosa, leucocitos no varían significativamente entre pacientes VIH positivos y VIH negativos, hallazgos que se repiten en los estudios de diferentes autores (78, 82-84).

En los estudios de neuroimagen, los pacientes VIH positivos demuestran menos hidrocefalia, realce meníngeo basal, y más infartos y lesiones ocupantes de espacio (12, 79). En nuestro estudio de forma similar a lo reportado por Katrak y cols (81), los pacientes VIH positivos fueron menos probable de presentar realce meníngeo y en cisternas basales, una explicación es que al haber menor recuento de linfocitos T CD4 perifericos en los pacientes VIH positivos, hay menor inflamación y formación de granuloma, con mas alta carga bacilar (85). En nuestro estudio, las lesiones ocupantes de espacio (tuberculomas) fueron mas frecuentes en los pacientes VIH positivo, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa (33,3% vs 16,2%; p: 0,077). Tampoco hubo diferencia en la frecuencia de infartos y hidrocefalia, diferente a lo encontrado por Luma y cols (18).

Con respecto al síndrome de reconstitución inmunológico (SIRI) (86), 3 pacientes tenían antecedente de tuberculosis tratada con un tiempo transcurrido entre el diagnóstico de VIH y la MTB (mayor de 3 meses) además 2 de estos casos no eran adherentes al tratamiento antirretroviral y el otro caso el VIH fue diagnosticado de novo, haciendo improbable un SIRI paradójico. De igual forma es poco probable un SIRI por desenmascaramiento dado el bajo porcentaje de adherencia de los pacientes al tratamiento antirretroviral; similar observación se realizó en otros estudios (40).

En la práctica, el diagnóstico de TBM depende de la interpretación del curso clínico, hallazgos de neuroimagen, laboratorio, análisis de LCR y presencia de tuberculosis en otros

sitios (ej: pulmón). Una de las herramientas empleadas para distinguir entre meningitis bacteriana y TBM es índice de Thwaites (28) el cual ha sido validado en Colombia (7) con adecuada sensibilidad en pacientes VIH negativos, pero, bajo rendimiento en pacientes VIH positivos. En nuestro estudio, el 97,3% de los pacientes tenían alta probabilidad con un puntaje menor o igual a 4.

De acuerdo con la definición uniforme de casos de meningitis tuberculosa para investigación clínica (12), 31,7% de los pacientes tenían MTB definitiva y 30,49% probable. El número de casos con TBM definitiva aumento en proporción desde el año 2016 donde se comienza a registrar el uso del GeneXpert MTb/RIF de 17,9% a 44,2%.

A pesar de que el uso de GeneXpert MTb/RIF reduce el tiempo de diagnóstico e incrementa la tasa de tratamientos temprano, en nuestro estudio esto no se tradujo en reducción de la mortalidad, por el contrario, aumentó significativamente de 35,9% a 60,5% ($p: 0,026$), este resultado es discordante con el estudio de Cresswell y cols donde demostraron que a medida que a medida que el diagnóstico de TBM mejora, la mortalidad disminuye (87). El aumento de la mortalidad puede estar en parte explicado porque se descartan otras causas de meningitis con un pronóstico mas favorable que el de la TBM.

El estadio clínico de la enfermedad por la escala MRC demostró que la mayoría de los pacientes se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (44% grado 2 y 22% grado 3) al momento del ingreso, lo cual es una constante en la mayoría de estudios (40, 42, 88)

La TBM es una emergencia médica y el tratamiento debe ser iniciado prontamente, incluso cuando una confirmación microbiológica o molecular estén pendientes. El régimen de tratamiento es similar al realizado en tuberculosis pulmonar. De acuerdo con las guías internacionales y locales (3, 89, 90) un régimen con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (RHZE) es recomendado como primera fase. En el presente estudio, los pacientes recibieron tratamiento con RHZE en 95,1% de los casos. La mediana de tiempo desde el ingreso hasta inicio de tratamiento fue de 6 días. El retraso en el diagnóstico ha sido relacionado con incremento en la mortalidad, incluyendo retrasos tan cortos como hasta 3 días (91), reforzando la necesidad de inicio de tratamiento tan pronto la TBM sea sospechada, sin embargo, en nuestro estudio la mortalidad no presentó diferencias estadísticamente significativa en los pacientes que iniciaron tratamiento antes y después del tercer día (38,9% vs 29,3%; $p: 0,373$). No obstante, se observó que los pacientes que

iniciaron tratamiento antes del día 3 de hospitalización estaban mas graves que aquellos que iniciaron después del día 3 (escala MRC 2 y 3: 80,8% vs 56,8%; p: 0,099). Por lo anterior, a pesar de no encontrar diferencias significativas con respecto al tiempo de inicio de tratamiento antituberculoso, recomendamos el inicio temprano para evitar progresión de la enfermedad con complicaciones y muerte.

La toxicidad por antituberculosos fue mínima. 2,6% de pacientes en nuestro estudio presentó hepatotoxicidad inducida por el RHZE, en estos pacientes el régimen de tratamiento fue suspendido, reiniciándose en forma gradual una vez la función hepática se normalizó. Similares hallazgos de hepatotoxicidad han sido reportados en otros estudios de pacientes con TBM (42).

En nuestro estudio los esteroides se agregaron como tratamiento complementario en 85,4% de los pacientes, principalmente dexametasona el cual ha demostrado reducir la mortalidad en adultos con TBM y mejoran la supervivencia general (36, 92), este efecto se logra en todos los grados de severidad de la enfermedad; sin embargo, en pacientes VIH positivo no hay diferencias estadísticamente significativas, por lo cual el beneficio del esteroide en pacientes VIH positivo es aun incierto (92). El no uso de esteroide fue asociado con mortalidad en nuestro estudio. Cuando se discrimina por estado de VIH, en los pacientes VIH negativo que recibieron esteroide hubo una tendencia hacia el beneficio con respecto a supervivencia, pero sin diferencia estadísticamente significativa (61,8% vs 38,2%; p: 0,347); en los pacientes VIH positivo no hubo diferencia (50% vs 50%; p: 1.0).

Ha habido pocos estudios que han evaluado el papel de la aspirina en el tratamiento de la TBM (37, 93) y los resultados hasta el momento no son concluyentes para demostrar beneficio en disminución de mortalidad y morbilidad. En nuestro estudio, el no uso de ASA no fue asociado con mayor mortalidad. Otros estudios para evaluar el uso de ASA en conjunto con corticosteroides en TBM son necesarios.

Complicaciones como hidrocefalia con incremento de la presión intracraneal y abscesos tuberculosos hacen necesario la valoración por neurocirugía para determinar si es necesario un drenaje externo. En nuestro estudio, la derivación ventriculoperitoneal fue realizado 9,8% de los pacientes y el drenaje de absceso o resección de tumor en 3,7%, estos hallazgos son similar a lo reportado por Maheswari y cols en su estudio de TBM donde 10% pacientes requirieron intervención quirúrgica (42). Con relación a los desenlaces en los pacientes llevados a intervención quirúrgica, se observó una alta mortalidad (87,5%) a quienes se

realizó derivación ventriculoperitoneal para manejo de aliviar la presión intracraneal, independiente del grado de la enfermedad.

En adultos con TBM, la mortalidad intrahospitalaria varía de 7 a 50% (94), de acuerdo con esto, en nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria se presentó en elevado porcentaje (general 48,8%; VIH negativo 40,5%; VIH positivo 55,6%) mayor que en la población asiática (93, 95, 96) y europea (97, 98), similar a países africanos (87, 99). En estudios suramericanos, Cecchini y cols en Argentina reportaron una mortalidad intrahospitalaria general del 50% (100), alcanzando hasta el 63% en la población VIH positiva; Croda y cols en Brazil reportaron mortalidad intrahospitalaria del 29% en pacientes VIH positivos; y Soria y cols en Perú reportaron una mortalidad intrahospitalaria de 30,4% (40).

La mortalidad en los pacientes VIH positivos comparado con los pacientes VIH negativos resultó mayor pero no fue estadísticamente significativa (55,6% vs 40,5%, $p: 0,176$). En estudios que incluyeron pacientes VIH positivos, la mortalidad reportada es mayor que en los VIH negativos (41 – 79,6%) (101). Entre estos pacientes VIH positivos son factores de riesgo adicional la presencia de bajo peso, hiponatremia y el bajo conteo de células CD4 en sangre periférica (39), sin embargo este último no fue significativo en nuestra población cuando se comparó recuentos mayor y menor de 200 CD4 así como para 50 CD4.

En el análisis bivariado los factores que fueron asociados con aumento del riesgo de mortalidad fueron la presencia de cefalea, confusión, alteración del estado de consciencia, Glasgow menor de 15, rigidez de nuca, cultivo para *M. tuberculosis* en LCR positivo, hidrocefalia, tuberculomas y no uso de esteroide. Nuestros resultados son consistentes los estudios de Yasar y cols, donde la alteración del estado de consciencia mostró ser uno de los mejores predictores de mortalidad en TBM (OR 8.62; IC 95% 1.25-110.0) (102); Soria y cols, donde el cultivo positivo para *M. tuberculosis* en LCR se asoció con mortalidad (RR 1,95; IC 95% 1.39–2.74) (40); Thao y cols, donde el no uso de esteroide en población VIH negativa aumentó la mortalidad (HR 1,67; IC 95% 1.15–2.4) (39); Gu y cols donde la escala de Glasgow menor de 15 se asoció con mortalidad (OR 1,67; IC95% 1,34 – 5,03) (95). De forma similar en el score de Hamsi (103), se construyó un modelo de predicción de pronóstico utilizando 13 variables clínicas, de las cuales la alteración del estado de consciencia, diabetes, inmunosupresión, déficit neurológico, hidrocefalia y vasculitis predijeron resultados desfavorables.

Otro modelo pronóstico de mortalidad en TBM realizado por Thao y cols (39) encontró que el mayor grado de severidad por la escala MRC es un predictor común para el aumento en el riesgo de mortalidad tanto en población VIH como no VIH. En nuestra población, aunque la mortalidad se incrementó en cada estadio de gravedad según la escala MRC, esta no fue estadísticamente significativa, diferente a lo mostrado por Thao y otros estudios previos (40, 104).

En el análisis multivariado nuestros datos sugirieron una asociación de hidrocefalia con aumento de la mortalidad (IRR 2,32; IC 95% 1,03 – 5,22; $p < 0,042$). Otros estudios también han encontrado el mismo factor relacionado con la mortalidad (74, 95, 103, 105). La hidrocefalia a menudo se asocia con incremento de la presión intracraneal y otras complicaciones que conllevan a alteración del estado de consciencia y disminución del Glasgow (74), como fue visto en nuestro estudio. El manejo de la hidrocefalia incluye agentes osmóticos y esteroides en pacientes con hidrocefalia comunicante y grados leves, reservándose la cirugía en pacientes con hidrocefalia obstructiva y grados avanzados (106). Las complicaciones del procedimiento quirúrgico son frecuentes y la mortalidad es variable de 10 a 57% (106). En nuestro estudio, 8 pacientes fueron a procedimientos de derivación ventriculoperitoneal para alivio de la presión intracraneal, desafortunadamente 7 de estos fallecieron.

Otras variables no fueron asociadas con mortalidad en el análisis multivariado, entre estas la edad mayor de 40 años, tiempo de inicio de tratamiento menor de 3 días y condición de VIH.

Las complicaciones neurológicas en los pacientes con TBM más a menudo ocurren dentro del periodo de hospitalización inicial, sin embargo, una proporción importante ocurre luego del egreso hospitalario, enfatizando la necesidad de seguimiento cercano. En una cohorte estadounidense realizado con 806 pacientes (107), con una media de seguimiento de 2,9 ($\pm 2,4$) años, la tasa acumulativa de muerte en MTB o cualquier complicación fue de 55,4%. En nuestro estudio, de los 42 pacientes que egresaron, la mitad reingresaron a las instituciones evaluadas, 8 pacientes (38,1%) con reingreso temprano (antes de 30 días) y 13 pacientes (61,9%) reingreso tardío (después de 30 días). La causa del reingreso estuvo relacionada con la MTB en 66,6% de las veces, evidenciándose progresión de la enfermedad en 38,1% y falta de adherencia al tratamiento antituberculoso en 9,52% de los pacientes que reingresaron. La mortalidad adicional en los reingresos fue del 29%. Parte de la explicación puede ser una posible presencia de resistencia a fármacos como

isoniazida y rifampicina los cuales han demostrado ser un factor independiente para mortalidad en los siguientes 60 días de tratamiento antituberculoso (108), además de la no adherencia adecuada al tratamiento

12. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

Este estudio aporta una descripción clínica, radiológica y de tratamiento en adultos con TBM en la región demostrando que la TBM es una de las manifestaciones de la tuberculosis con peores desenlaces clínicos llevando una mortalidad intrahospitalaria elevada (48,8% de los pacientes).

Afecta principalmente hombres jóvenes en condición de inmunosupresión mas comúnmente VIH, los cuales en su mayoría de los que recibían tratamiento antiretroviral no tenían adecuado control de la enfermedad, por lo que se insiste en el fortalecimiento de programas de prevención y tratamiento, evitando así el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Se confirma que la presentación de la MTB es variable con síntomas que duran menos de 7 días hasta en el 25% de los casos, por lo tanto, un alto índice de sospecha es necesario en todos los pacientes con meningitis aguda y crónica quienes presenten cambios en el LCR característicos.

Este estudio resalta que la sensibilidad del cultivo, pruebas de amplificación de ácidos nucleares y el ADA son muy bajas, lo cual dificulta el diagnóstico definitivo, por ende, el diagnóstico debe seguir apoyándose en una combinación de manifestaciones clínicas y hallazgos comunes en LCR y neuroimágenes. Se recomienda en pacientes con sospecha de TBM incrementar la búsqueda de infección extra SNC, principalmente pulmón, dado que la tasa de pesquisa es muy baja y este es un importante criterio que apoya el diagnóstico. Otras medidas a futuro para tener en cuenta son el Xpert MTB/RIF Ultra, el cual mejora la sensibilidad para el diagnóstico de *M. tuberculosis*.

Si bien el mejoramiento de las pruebas diagnósticas y el empleo de Xpert MTB/RIF incrementa la proporción de casos de TBM confirmados, esto no se tradujo en mejoría de la mortalidad, aún cuando los pacientes iniciaran tratamiento antituberculoso antes del día

3 de ingreso, lo anterior resalta que mejores estrategias de tratamiento o combinaciones de dosis diferentes de las empleadas en tuberculosis pulmonar son necesarias continuar explorándolas en otros estudios.

La asociación de mortalidad con hidrocefalia exalta la necesidad de tener protocolos de manejo basados en la evidencia para brindar atención de calidad, dado que no fueron infrecuentes las complicaciones y mortalidad posquirúrgicas. Mejor información sobre estrategias de tratamiento de la hidrocefalia es necesaria a futuro.

En este estudio muestra además que la tasa de reingresos hospitalarios ocurrió en la mitad de los pacientes, elevando la mortalidad. Por lo anterior es necesario el seguimiento cercano de los pacientes garantizando la adherencia al tratamiento antituberculoso, y en todos los casos contar con pruebas de sensibilidad a fármacos.

Las limitaciones de este estudio incluyen: 1) El diseño retrospectivo hace que sea necesario recopilar datos de las historias clínicas, lo que puede llevar a sesgos debido a la inexactitud de la información registrada y la ausencia de evaluaciones clínicas y paraclínicas estandarizadas para todos los pacientes. 2) El estándar de referencia para el diagnóstico final fue imperfecto, ya que las pruebas disponibles para TBM no son lo suficientemente sensibles y específicas; por este motivo, algunos pacientes pudieron no quedar incluidos en el estudio ya que se confía en los diagnósticos médicos. 3) No se contó los registros de pruebas sensibilidad a fármacos en todos los pacientes. 4) Falta de información acerca del seguimiento y resultados a largo plazo dado que el solo se investigó los reingresos a las mismas instituciones.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. 2016.
2. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Tuberculosis. Colombia. 2016.
3. Ministerio de salud y Protección social. Guía de Atención Integral de la Tuberculosis. Colombia. 2004.
4. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. The Journal of infection. 2009;59(3):167-87.
5. Corral I, Quereda C, Navas E, Martin-Davila P, Perez-Elias MJ, Casado JL, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of

tuberculous meningitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2004;23(6):471-6.

6. Chin JH. Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurology Clinical practice*. 2014;4(3):199-205.

7. Saavedra J, Urrego S, Pérez A, Toro M. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(2):223-30.

8. Thwaites GE. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. *Current opinion in neurology*. 2013;26(3):295-300.

9. Agarwal AK, Bansal S, Nand V. A Hospital Based Study on Estimation of Adenosine Deaminase Activity (ADA) in Cerebrospinal Fluid (CSF) in Various Types of Meningitis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014;8(2):73-6.

10. Tunkel AR, Beek Dvd, Scheld WM. Meningitis aguda. Mandell, Douglas y Bennett *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. Octava edición: Elsevier; 2016. p. 1142-85.

11. Bennett JE. Meningitis crónica. Mandell, Douglas y Bennett *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. Octava edición: Elsevier; 2016. p. 1186-92.

12. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(11):803-12.

13. Secretaria de Salud de Risaralda. Boletín Epidemiológico Tuberculosis. Mayo de 2014. p. 1-4.

14. Zunt JR. Tuberculosis of the Central Nervous System. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2018;24(5):1422-38.

15. Thwaites G. Tuberculous meningitis. *Medicine*. 2017;45(11):670-3.

16. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17(11):85.

17. Wilkinson RJ, Rohlwick U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE, et al. Tuberculous meningitis. *Nature reviews Neurology*. 2017;13(10):581-98.

18. Luma HN, Tchaleu BCN, Ngahane BHM, Temfack E, Doualla MS, Halle MP, et al. Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in hiv-infected patients at the douala general hospital, cameroon: a cross sectional study. *AIDS Research and Therapy*. 2013;10(1):16.

19. Aher A, Paithankar M, Bhurke B. Study of Central Nervous System Tuberculosis 2018. 41-4 p.

20. Misra UK, Kumar M, Kalita J. Seizures in tuberculous meningitis. *Epilepsy Research*. 2018;148:90-5.

21. Verma R, Sarkar S, Garg RK, Malhotra HS, Sharma PK, Saxena S. Ophthalmological manifestation in patients of tuberculous meningitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2019.

22. Khatri GD, Krishnan V, Antil N, Saigal G. Magnetic resonance imaging spectrum of intracranial tubercular lesions: one disease, many faces. *Polish journal of radiology*. 2018;83:e524-e35.

23. Botha H, Ackerman C, Candy S, Carr JA, Griffith-Richards S, Bateman KJ. Reliability and diagnostic performance of CT imaging criteria in the diagnosis of tuberculous meningitis. *PloS one*. 2012;7(6):e38982.

24. Garg RK, Malhotra HS, Gupta R. Spinal cord involvement in tuberculous meningitis. *Spinal Cord*. 2015;53:649.

25. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2010;17(9):1114-8.

26. Ingole R, Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Kumar N, Rizvi I, et al. Spectrum of central nervous system tuberculosis: An experience from a large tertiary care institution of India. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019;66(1):49-57.
27. Riste M, Hobden D, Pollard C, Scriven JE. Diagnosis of tuberculous meningitis with invasive pulmonary sampling. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(1):25-6.
28. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *The Lancet*. 2002;360(9342):1287-92.
29. Saavedra JS, Urrego S, Toro ME, Uribe CS, Garcia J, Hernandez O, et al. Validation of Thwaites Index for diagnosing tuberculous meningitis in a Colombian population. *Journal of the neurological sciences*. 2016;370:112-8.
30. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R, Yaghoobi S, Narouie B. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(6):459-62.
31. Torok ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British medical bulletin*. 2015;113(1):117-31.
32. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *The Lancet Neurology*. 2013;12(10):999-1010.
33. Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-1 study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(10):O600-8.
34. Patel VB, Theron G, Lenders L, Matinyena B, Connolly C, Singh R, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective study. *PLoS medicine*. 2013;10(10):e1001536.
35. Zuñiga-Ramírez C, Soto-Hernández JL. Determinación de adenosina desaminasa (IADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Archivos de neurociencias (México, DF)*. 2005;10(1):2-8.
36. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
37. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: a randomized open label placebo controlled trial. *Journal of the neurological sciences*. 2010;293(1-2):12-7.
38. Yadav R. Role of aspirin as an adjuvant therapy in tuberculous meningitis in adults: The time has come for a phase III randomized controlled trial. *Neurology India*. 2018;66(6):1678-9.
39. Thao LTP, Heemskerk AD, Geskus RB, Mai NTH, Ha DTM, Chau TTH, et al. Prognostic Models for 9-Month Mortality in Tuberculous Meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66(4):523-32.
40. Soria J, Metcalf T, Mori N, Newby RE, Montano SM, Huaroto L, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):9.
41. de Souza CH, Yamane A, Pandini JC, Ceretta LB, Ferraz F, da Luz GD, et al. Incidence of tuberculous meningitis in the State of Santa Catarina, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014;47:483-9.
42. Maheswari EU, Bhoopathy RM, Bhanu K, Anandan H. Clinical Spectrum of Central Nervous System Tuberculosis and the Efficacy of Revised National Tuberculosis Control Program in its Management. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2019;10(1):71-7.
43. Hajia M, Amirzargar AA, Nazari M, Razavi Davodi N, Karami Zarandi M. A Five Years Study of Tuberculous Meningitis in Iran. *Iranian journal of pathology*. 2015;10(4):290-4.

44. Leslie A, Nhamoyebonde S. Biological Differences Between the Sexes and Susceptibility to Tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209(suppl_3):S100-S6.
45. Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *International journal of epidemiology*. 2010;39(1):149-55.
46. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clinical neuroradiology*. 2019;29(1):3-18.
47. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *The Lancet Neurology*. 2005;4(3):160-70.
48. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *The Journal of infection*. 2009;59(3):156-66.
49. Sharma P, Garg RK, Verma R, Singh MK, Shukla R. Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation. *European journal of internal medicine*. 2011;22(3):289-95.
50. Misra UK, Kumar M, Kalita J. Seizures in tuberculous meningitis. *Epilepsy Res*. 2018;148:90-5.
51. Sinha MK, Garg RK, Anuradha H, Agarwal A, Singh MK, Verma R, et al. Vision impairment in tuberculous meningitis: predictors and prognosis. *Journal of the neurological sciences*. 2010;290(1-2):27-32.
52. Karstaedt AS, Valtchanova S, Barriere R, Crewe-Brown HH. Tuberculous meningitis in South African urban adults. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(11):743-7.
53. Luo M, Wang W, Zeng Q, Luo Y, Yang H, Yang X. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults: A series of 189 suspected cases. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(3):2770-6.
54. Murthy JM. Management of intracranial pressure in tuberculous meningitis. *Neurocritical care*. 2005;2(3):306-12.
55. Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. *Seminars in neurology*. 2018;38(2):226-37.
56. Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection*. 2003;31(6):387-91.
57. Imam YZ, Ahmedullah HS, Akhtar N, Chacko KC, Kamran S, Al Alousi F, et al. Adult tuberculous meningitis in Qatar: a descriptive retrospective study from its referral center. *European neurology*. 2015;73(1-2):90-7.
58. Enberg G M, Quezada B MDIL, de Toro V C, Fuenzalida L L. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Revista chilena de infectología*. 2006;23:134-9.
59. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(1):378-9.
60. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberculosis research and treatment*. 2011;2011:798764.
61. Chaidir L, Ganiem AR, vander Zanden A, Muhsinin S, Kusumaningrum T, Kusumadewi I, et al. Comparison of Real Time IS6110-PCR, Microscopy, and Culture for Diagnosis of Tuberculous Meningitis in a Cohort of Adult Patients in Indonesia. *PloS one*. 2012;7(12):e52001.
62. Jönsson B, Ridell M. The Cobas Amplicor MTB Test for Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex from Respiratory and Non-respiratory Clinical Specimens. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(6-7):372-7.
63. Nhu NT, Heemskerk D, Thu do DA, Chau TT, Mai NT, Nghia HD, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):226-33.

64. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Mat Jeab MZ, Bin Alwi Z, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *Journal of infection in developing countries*. 2015;9(10):1076-85.
65. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, MacGregor RR, Bisson GP. Multidrug resistant tuberculous meningitis in the United States, 1993-2005. *The Journal of infection*. 2011;63(3):240-2.
66. Thwaites GE, Lan NT, Dung NH, Quy HT, Oanh DT, Thoa NT, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(1):79-88.
67. Xu H, Jiang R, Li L, Sha W, Xiao H. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis [Review article]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(11):1382-7.
68. Cho BH, Kim BC, Yoon GJ, Choi SM, Chang J, Lee SH, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid and serum for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(9):1831-6.
69. Karsen H, Koruk ST, Karahocagil MK, Calisir C, Baran FC. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in meningitis. *Swiss medical weekly*. 2011;141:w13214.
70. Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C, Coronado-Álvarez NM, Cabo-Magadán R, Portillo-Tuñón V, et al. Rational application of adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Infection*. 2015;43(5):531-5.
71. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Daginawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal fluid research*. 2006;3:5.
72. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010;42(3):198-207.
73. Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek MM. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2000;41(1):13-7.
74. Raut T, Garg RK, Jain A, Verma R, Singh MK, Malhotra HS, et al. Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *Journal of Infection*. 2013;66(4):330-7.
75. Botha H, Ackerman C, Candy S, Carr JA, Griffith-Richards S, Bateman KJ. Reliability and diagnostic performance of CT imaging criteria in the diagnosis of tuberculous meningitis. *PloS one*. 2012;7(6):e38982-e.
76. Wasay M, Kheleani BA, Moolani MK, Zaheer J, Pui M, Hasan S, et al. Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2003;13(3):240-7.
77. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, Singh RK. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *Journal of the neurological sciences*. 2016;367:152-7.
78. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H, Thi Tuong Oanh D, Thi Cam Thoa N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(12):2134-41.
79. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):668-72.

80. Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, Cate TR. Tuberculous Meningitis Among Adults With and Without HIV Infection: Experience in an Urban Public Hospital. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(15):1710-6.
81. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, Bhandarkar LD. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Journal of the neurological sciences*. 2000;181(1-2):118-26.
82. Schutte CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection*. 2001;29(4):213-7.
83. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *The American journal of medicine*. 1992;93(5):520-4.
84. El Sahly HM, Teeter LD, Pan X, Musser JM, Graviss EA. Mortality associated with central nervous system tuberculosis. *The Journal of infection*. 2007;55(6):502-9.
85. Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2016;98:62-76.
86. Bahr N, Boulware DR, Marais S, Scriven J, Wilkinson RJ, Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Current infectious disease reports*. 2013;15(6):583-93.
87. Cresswell FV, Bangdiwala AS, Bahr NC. Can improved diagnostics reduce mortality from Tuberculous meningitis? Findings from a 6.5-year cohort in Uganda. 2018;3:64.
88. Luo M, Wang W, Zeng Q, Luo Y, Yang H, Yang X. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults: A series of 189 suspected cases. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(3):2770-6.
89. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e95.
90. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. World Health Organization. 2017.
91. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):982-8.
92. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, Quy HT, Oanh DTT, Thoa NTC, et al. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(17):1741-51.
93. Mai NT, Dobbs N, Phu NH, Colas RA, Thao LT, Thuong NT, et al. A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults. 2018;7.
94. Cresswell FV, Te Brake L, Atherton R, Ruslami R, Dooley KE, Aarnoutse R, et al. Intensified antibiotic treatment of tuberculosis meningitis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2019;12(3):267-88.
95. Gu J, Xiao H, Wu F, Ge Y, Ma J, Sun W. Prognostic factors of tuberculous meningitis: a single-center study. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(3):4487-93.
96. Torok ME, Nguyen DB, Tran TH, Nguyen TB, Thwaites GE, Hoang TQ, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *PloS one*. 2011;6(12):e27821.
97. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, Johansen IS, Civljak R, Inal AS, et al. Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2015;14:47-.

98. Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:169028-.
99. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PloS one*. 2011;6(5):e20077.
100. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Perez M, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(2):269-71.
101. Luma HN, Tchaleu BCN, Ngahane BHM, Temfack E, Doualla MS, Halle MP, et al. Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in hiv-infected patients at the douala general hospital, cameroon: a cross sectional study. *AIDS research and therapy*. 2013;10(1):16-.
102. Yasar KK, Pehlivanoglu F, Sengoz G. Predictors of mortality in tuberculous meningitis: a multivariate analysis of 160 cases. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(10):1330-5.
103. Erdem H, Ozturk-Engin D, Tireli H, Kilicoglu G, Defres S, Gulsun S, et al. Hamsi scoring in the prediction of unfavorable outcomes from tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-II study. *Journal of neurology*. 2015;262(4):890-8.
104. Kalita J, Misra UK. Outcome of tuberculous meningitis at 6 and 12 months: a multiple regression analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(3):261-5.
105. Hsu PC, Yang CC, Ye JJ, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Prognostic factors of tuberculous meningitis in adults: a 6-year retrospective study at a tertiary hospital in northern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2010;43(2):111-8.
106. Rajshekhar V. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurol India*. 2009;57(4):368-74.
107. Merkler AE, Reynolds AS, Gialdini G, Morris NA, Murthy SB, Thakur K, et al. Neurological complications after tuberculous meningitis in a multi-state cohort in the United States. *Journal of the neurological sciences*. 2017;375:460-3.
108. Vinnard C, King L, Munsiff S, Crossa A, Iwata K, Pasipanodya J, et al. Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):401-7.